**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АБДУЛЛАЕВА УМИДА УМИДОВНА**

# БОЛАЛАРДА ОИВ ИНФЕКЦИЯСИНИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЕЧУВ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ИЧАКДАГИ МИКРОБЛАР ПЕЙЗАЖИНИНГ БУЗИЛИШИ

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**УЎК: 616.34.616.98:578.828.6-085**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Абдуллаева Умида Умидовна**
Болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор
кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар
пейзажининг бузилиши .....3

**Абдуллаева Умида Умидовна**
Клинико-лабораторные особенности течения
ВИЧ инфекции с нарушениями микробного
пейзажа кишечника у детей…….....27

**Abdullaeva Umida Umidovna**
Clinical and laboratory features of the course of
HIV infection with disorders of the intestinal
microbial landscape in children.....51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**
Список опубликованных работ
List of published works……...56

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АБДУЛЛАЕВА УМИДА УМИДОВНА**

# БОЛАЛАРДА ОИВ ИНФЕКЦИЯСИНИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЕЧУВ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ИЧАКДАГИ МИКРОБЛАР ПЕЙЗАЖИНИНГ БУЗИЛИШИ

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Фан, Олий таълим ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib354 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Касимов Илхамджан Асамович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Ибадова Гулнара Алиевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Худайкулова Гулнара Каримовна**
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:** **Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгашнинг 2024 йил «____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (99878) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____да тарқатилди.

(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

**Л. Н. Туйчиев**
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н. У. Таджиева**
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б. М. Таджиев**
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
ҳузуридаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда ОИВ инфекцияси тарқалишини олдини олиш, соғлиқни сақлаш тизими муаммолари орасида энг муҳими ҳисобланади ва унинг ижтимоий-иқтисодий оқибатлари, ишончли аниқ профилактик ва даволаш чора-тадбирлари етишмаслиги туфайли алоҳида ўрин тутади. ЖССТнинг ушбу касалликни асосий фактларига «.....ОИВ тарқалишини глобал миқёсда сезиларли даражада ошиб, 2022 йил охиридаги маълумотларига кўра ОИВ инфекцияси асоратидан 630000 киши вафот этган ва 1,3 миллион киши янгидан рўйхатга....»[1] олинганлиги таъкидланган. Албатта, асоратлардан энг кўп учрайдигани бу оппортунистик микрофлорани кўпайиши ҳисобланади ва унинг таркибида бактерия, замбуруғ, сил ва протозоа инфекциялари кўпинча ўлимга сабабчи бўлади. Шу боис, болаларда оппортунистик инфекциялар ривожланишини олдини олиш, секинлаштириш ёки кечиктириш, ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечуви хусусиятлари ва ичакдаги микроб пейзажи бузилишини олдини олиш орқали даволаш тактикасини ишлаб чиқиш клиник тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечуви хусусиятлари ва ичакдаги микроб пейзажи бузилишининг олдини олишни такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, болаларда йўғон ичакнинг микроб пейзажи бузилиши билан ОИВнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини аниқлаш, вирусли юк билан ичак микроб пейзажи бузилиши даражалари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни асослаш, $CD4^+$ ҳужайра иммунитети даражаси билан ичак микроб пейзажи бузилиши даражаларини аниқлаш, ОИВ инфекцияси бўлган болаларда иммунорегулятор индекс ўртасида боғлиқликни асослаш, ичакнинг микроб пейзажи бузилишнинг даражаларини ҳисобга олган ҳолда ОИВ инфекциясининг комплекс даволаш тартибини ишлаб чиқишга ҳамда касаллик асоратларини олдини олишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли омиллар таъсирида юзага келадиган касалликларни бартараф этишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада, «....аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янада яхшилаш ва тиббиётни аҳолига яқинлаштириб, даволаниш самарадорлигини ошириш....»[2] каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечуви хусусиятлари ва ичакдаги микроб пейзажи бузилишининг баҳоланишини, даволаш ва касалликги олдини олишни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

---

[1] ЖССТ 2020, https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids;

[2] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари, хамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқот иши муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ўтказилган тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, болаларда ичак микроб пейзажи бузилиши билан ОИВ кечиши хусусиятларини ўрганишда кўплаб муаллифлар томонидан ишлаб чиқилган чоралар, мавжуд муаммоларга тўлиқ жавоб бермайди. Биоценоз (Алексеев В.Т., 2023) барча вакилларининг, шу жумладан замбуруғлар, вируслар, протозоаларнинг ўзаро миқдорий номутаносиблиги, яъни дизбактериоз атамасини фақатгина бактериал флора кўрсаткичининг оғиши учун ишлатишдан ташқари, “дисбиоз” атамасидан ҳам фойдаланишга рухсат берилади (Justin L. et al., 2014; Rob Knight, Jeff Leach 2012; Martin J. Blaser et al., 2010; David A. Relman, Stanley Falkow 2014; Jeffrey I. Gordon 2012). Келиб чиққиши бўйича турли хил ичак дисбиозлари бўлган беморларнинг иммун статуси Т-ҳужайра қатор иммунитетнинг фаоллиги ва нейтрофилларнинг фагоцитар фаолиятини пасайиши билан тавсифланади (Ian C. Scott et al., 2018; Eran Elinav, Ruth Ley 2019; Lora V. Hooper et al., 2012; Eugene B. Chang et al., 2018; Sebastian Schirmer et al., 2016; Justin L. Sonnenburg, Erica D. Sonnenburg 2019).

Танадаги микроб агентларнинг доимийлиги иммунитет тизимининг ишлашини таъминлайди. Иммунитет тизимининг доимий стимули бўлган антигенларда инсон саломатлигига салбий таъсир кўрсатмайдиган эндосимбионт микроорганизмлар мавжуд (Papa A. et al., 2017; Milenovic M. et al., 2022; Liu Y. et al., 2023). Бошқа томондан, иммунитет механизмлари танани бошқа бактериялардан ҳимоя қилади. Ҳақиқий симбиоз, симбионт популяциясини сақлаб қолиш учун хостни (макроорганизм) сақлашга қаратилган. Бирор киши симбиотик бактерияларни йўқотганда, ташқи томондан кириб борадиган вирус қаршилигига дуч келмайди, бу макроорганизмнинг вируслар, шу жумладан инсон иммунитет танқислиги

вируси (ОИВ) билан колонизацияланишига олиб келади. Вируслар организмда узоқ вақт бўлиш қобилиятига эга бўлиб, вирусли касалликларнинг турли шаклларини келтириб чиқаради, уларнинг энг хавфлиси секин кечувчи инфекция бўлиб, ОИВ инфекциясини ўз ичига олади, бу ўз навбатида ОИТС-орттирилган иммунитет танқислиги синдромини келтириб чиқариши мумкин (Пяткин К.Д., 2018).

Ўзбекистонда турли юқумли касалликларни тарқалиши, олдини олиниши ва самарали ташхислаш ва беморларни умр кўриш давомийлилигини узайтирилиши борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Даминов Т.О., 2021; Атабеков Н.С., 2021; 2022; Туйчиев Л.Н., 2022; Худойқулова Г.К., 2023) бироқ, болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечуви хусусиятлари ва ичакдаги микроб пейзажи бузилишини олдини олиш тартиби такомиллаштирилмаган. Ўзбекистонда ОИВ инфекциясида $CD4^+$ Т-ҳужайраларининг сезиларли пасайиши микроб транслокацияси жараёнини кучайтиши, ОИВ шиллиқ эпителийнинг яхлитлигини бузади ва шу билан йўғон ичак дисбиозининг ривожланиши учун шароит яратиши, хамда инсон танасининг турли ҳужайраларини вируслар ҳужайра ичида паразитлик қилиши, шу жумладан Т-лимфоцитларни зарарланишларини ўрганиш долзарб бўлиб қолмоқда.

**Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги**. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Турли омиллар таъсирига боғлиқ бўлган шароитда болалар орасида ОИВнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини баҳолашни такомиллаштиришнинг янги имкониятлари» мавзуси доирасида бажарилган (2018-2022 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади:** болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар пейзажининг бузилишини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда йўғон ичакнинг микробиал кўринишидаги бузилишларга эга ОИВ кечишининг клиник хусусиятларини аниқлаш;

ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда вирусли ичакнинг микробиал кўриниши бузилиши даражаси ва CD4+хужайра даражаси ва иммунорегуляторли индекс ўртасидаги коррелляциявий ўзаро алоқани аниқлаш;

ОИВ билан касалланган болаларда ичакнинг микробиал кўриниши бузилишлари ривожланишида C.difficile ролини асослаш;

ичакнинг микробиал бузилиши даражасини ҳисобга олган ҳолда ОИВ-инфекцияси комплекс терапиясида Saccharomyces boulardii препаратларини тайинлаш самарадорлигини асослаш.

**Тадқиқотнинг объекти сифатида** Республика ОИТСга қарши курашиш марказининг Юқумли касалликлар бўйича ихтисослаштирилган шифохонасига жойлаштирилган 1,5 ёшдан 18 ёшгача бўлган 148 нафар беморларни кузатув натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети:** болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичак микроб пейзажини бузилиши баҳолашда ретроспектив таҳлил материаллари, анамнестик материаллари, болаларнинг ичак микроб пейзажини баҳолаш материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичак микроб пейзажи бузилишини баҳолашда эпидемиологик, клиник, анамнестик, клиник-психопатологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйдагилардан иборат:

илк бор ОИВ билан касалланган болаларнинг иммунитет ҳолатининг ўзгаришига ОИВ инфекциясининг клиник белгиларига нисбатан ичак микрофлорасининг жавоб реакцияси илгарироқ юзага чиқиши исботланган;

илк бор ОИВ билан касалланган болаларда глютаматдегидрогеназа миқдорини аниқланиши *C. difficile* мавжудлиги билан боғлиқ эканлиги исботланган;

илк бор *C. difficile* аниқланган ОИВ инфекцияли болаларда иммуносупрессия фонида ОИВ клиник босқичининг оғирлашиши ва вирус юкининг юқори бўлиши асосланган;

беморларда ичак микроби пейзажи бузилишининг ОИВ инфекциясининг клиник даражаси, лаборатория хусусиятлари, вирус юки, $CD4^+$ ва $CD8^+$ хужайралари билан нисбий ўзаро боғлиқлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйдагилардан иборат:

ОИВ инфекцияси бўлган беморларда йўғон ичак микробиоценозини текшириш тавсия этилади, унинг ўзгариши ҳужайра иммунитети кўрсаткичларига таъсири аниқланган;

йўғон ичак дисбиози, ҳужайра иммунитети параметрлари ва вирусли юкни коррекция қилиш учун ОИВ инфекцияси бўлган беморларда ўз ичига Saccharomyces Boulardii олган пробиотикдан фойдаланиш самарадорлиги исботланган;

энтерол дори воситасини ОИВ инфекцияси билан касалланган болаларда ичакнинг микробиал кўриниши бузилишининг комплекс патогенетик давосига қўшиш беморларда ичак микрофлоранинг меъёрий миқдорини тикланиши, касаллик асоратлари ва иқтисодий харажатларини камайтиришини кўрсатган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бир-бирини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, эпидемиологик, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллари асосида болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичак микроби пейзажи бузилишини баҳолашни такомиллаштиришнинг ўзига хослиги, натижаларнинг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти**. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки ОИВ инфекция билан зарарланган болаларнинг ўсиш ва ривожланиши, иммун тизимининг ўзгариши натижасида ичакларининг микробиологик пейзажининг ўзгариши хусусиятлари, вирусли юкни баҳолашга аниқлик киритиш ва касалликни эрта ташхислаш ва даволаш тартибининг самарадорлигини илмий назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, йўғон ичак дисбиози, ҳужайра иммунитети параметрлари ва вирусли юкни коррекция қилиш учун ОИВ инфекцияси бўлган беморларда ўз ичига Saccharomyces Boulardii олган пробиотикдан фойдаланиш беморларнирнг ичак микрофлорасининг меъёрий миқдорини тиклаши, касаллик асоратлари ва иқтисодий харажатларини камайтириши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши**.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги Эксперт кенгашининг 2024 йил 03 январдаги 03/153-сон хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: ичак микрофлораси ОИВ билан касалланган болаларда иммунитет ҳолатидаги ўзгаришларга жавоб беради ва микроэкологик касалликларнинг ҳар қандай клиник оқибатлари пайдо бўлишидан олдин жавоб беради. Олинган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, микрофлоранинг ОИВ туфайли келиб чиққан иммунитет ҳолатининг ўзгаришига таъсир қилиши ва микроэкологик касалликларнинг пайдо бўлишининг ҳар қандай клиник оқибатларидан олдин реакцияга киришиши, микрофлорани тузатишни барқарор патоценозлар пайдо бўлишидан олдин бошлаш керак. касалликнинг 2 ва 4 босқичлари. Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши кураш маркази бўйича 25.05.2021 йилдаги 34-сонли буйруқ ва 2021-йил 25-майдаги 24-сонли ижро ҳисоботи ҳамда Қашқадарё вилояти ОИТС га қарши кураш маркази 2021-йил 27-майдаги 18-сонли ижро ҳисоботи ва 27.05.2021 йилдаги 21-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. ОИВ билан касалланган болаларда ичак микрофлорасини ўрганиш ҳужайра иммунитетининг параметрларини яхшилашга ва ОИВ инфекцияси бўлган болаларда вирусли юкни камайтиришга ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. ОИВ билан касалланган болаларда ичак микрофлорасини баҳолашни жорий этишнинг иқтисодий самарадорлиги беморларни бошқаришни оптималлаштириш, дисбиотик касалликларнинг ривожланишининг олдини олиш, беморларнинг ногиронлигининг олдини олиш, ҳар бир бемор учун иқтисодий харажатларни 1 408 000 сўмга камайтиришга ёрдам беради. Хулоса: ичак микрофлорасини баҳолашни жорий этиш ОИВ ва ичак микробиал пейзажининг бузилиши билан касалланган беморларни бошқаришни оптималлаштиради, дисбиотик касалликларнинг ривожланишини олдини олади, беморларнинг ногиронлигини камайтиради ва шунга мос равишда патологиянинг ижтимоий ва молиявий аҳамиятини камайтиради. Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Болаларда ОИВ-инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар

пейзажининг бузилиши» бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2021 йил 19 майдаги №03/1074-сонли хат юборилган;

иккинчи илмий янгилик: биринчи марта ОИВ билан касалланган болаларда C. difficileни аниқлаш учун нажаснинг глютаматдегидрогеназа таркиби ўрганилди ва юқори даражаларнинг ушбу патология босқичига боғлиқлиги аниқланди. Тадқиқотда ОИВ билан касалланган болаларда ичак микробиал пейзажининг бузилишларини ташхислашда комплекс диагностика усулларининг ишончли самарадорлигини кўрсатди, шу жумладан слостридиум диффисиле ни тасдиқлаш учун глутамат деҳидрогеназни аниқлаш учун нажаснинг иммуноэнзим таҳлили. Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши кураш маркази бўйича 25.05.2021 йилдаги 34-сонли буйруқ ва 2021-йил 25-майдаги 24-сонли ижро ҳисоботи ҳамда Қашқадарё вилояти ОИТСга қарши кураш маркази 2021-йил 27-майдаги 18-сонли ижро ҳисоботи ва 27.05.2021 йилдаги 21-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Токсигенлик C. difficileни аниқлаш ОИВнинг клиник йўналишини яхшилашга ва ушбу патологиядан азият чекадиган болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам берадиган адекват даволаш тактикасини белгилашга ёрдам беради. Амалга ошириш учун тавсия этилган оптималлаштирилган диагностика усуллари, шу жумладан C. difficile мавжудлигини тасдиқлаш учун глутамат деҳидрогеназни аниқлаш. C. difficile ҳар йили ОИВ билан касалланган ҳар бир болага 1 312 333 сўм иқтисодий самарадорликни оширди ва ногиронликнинг бошланишини камида 2 марта кечиктириш имконини берди. Хулоса: ОИВ билан касалланган болаларда ичак микробиал пейзажининг бузилишларини диагностика қилишда комплекс диагностика усулларининг самарадорлиги исботланган, шу жумладан C. difficile тасдиқлаш учун глутамат деҳидрогеназни аниқлаш учун нажасли ИФА. Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Болаларда ОИВ-инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар пейзажининг бузилиши» бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2021 йил 19 майдаги №03/1074-сонли хат юборилган;

учинчи илмий янгилик: ОИВ инфекцияси бўлган беморларда Saccharomyces boulardii ўз ичига олган пробиётикни қўллаш курсининг самарадорлиги йўғон ичак дисбиёзини, ҳужайра иммунитети параметрларини ва вирус юкини тузатиши исботланган. ОИВ билан касалланган болаларни даволашнинг ишлаб чиқилган усули асоратлар хавфи паст бўлган беморлар сонининг 1,5 баробар кўпайишига, шунингдек, уларнинг ҳаёт сифатининг яхшиланишига ва ногиронликнинг камайишига олиб келди. Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши кураш маркази бўйича 25.05.2021 йилдаги 34-сонли буйруқ ва 2021-йил 25-майдаги 24-сонли ижро ҳисоботи ҳамда Қашқадарё вилояти ОИТСга қарши кураш маркази 2021-йил 27-майдаги 18-сонли ижро ҳисоботи ва 27.05.2021 йилдаги 21-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги энг кам харажатлилиги ва ОИВ асоратларини ривожланиш хавфи билан касалланган болалар сони 1,5

бараварга, уларнинг ижтимоий фаоллик даражаси 1,6 баробарга ошди. ОИВ инфекцияси бўлган беморларда йўғон ичак дисбиёзини тузатиш учун Saccharomyces boulardii пробиотикидан фойдаланиш курсини жорий этишнинг иқтисодий самарадорлиги беморларни бошқаришни оптималлаштириш, дисбиотик касалликларнинг ривожланишини олдини олиш, беморларнинг ногиронлигини олдини олиш ва иқтисодий харажатларни камайтиришга ёрдам беради. 1 408 000 сўмга кўпайди. Хулоса: Иқтисодий самарага ОИВ билан касалланган болаларда асосий клиник кўринишларнинг давомийлигини 1,4 баробарга қисқартириш, иқтисодий самарадорликни ҳар бир болага ҳар йили 1 312 333 сўмга ошириш ва ногиронликнинг бошланишини 2 баробар кечиктириш ҳисобига эришилмоқда. Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «Болаларда ОИВ-инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар пейзажининг бузилиши» бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2021 йил 19 майдаги №03/1074-сонли хат юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси**. Мазкур тадқиқот натижалари 4та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги**. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 4 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган, 1 услубий таксиянома.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар пейзажининг бузилиши баҳолашнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида мазкур тиббий муаммо бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлил қилинган. Муаллиф адабиётлар таҳлилида болаларда ичак микробли пейзажининг бузилиши билан ОИВ инфекциясининг клиник ва лаборатория

хусусиятлари муаммолари, дисбиётик касалликларни ташхислашнинг замонавий усуллари, инсон танасининг нормал микробиоценози тушунчалари, дисбиётик касалликларни тузатиш усуллари таҳлил қилинган. Хастликни даволашнинг замонавий тамойилларини интерпритацияланган, ушбу муаммо масалаларини ва уларни ҳал этиш заруриятини очиб берган

Диссертациянинг **«Болаларда ОИВ инфекциясини клиник-лаборатор кечув хусусиятлари ва ичакдаги микроблар пейзажининг бузилиши баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тасвирланган.

Тадқиқотнинг ишлаб чиқилишига кўра дисбиотик бузилишларнинг гендер хусусиятлари, клиник ва лаборатория тавсифлари, шикоятлари, симптомлари ва дисбиотик бузилишларнинг оғирлиги даражаси ўрганилган эди.

Қўйилган вазифаларни амалга ошириш ва мазкур ишни бажариш учун Республика ОИТС билан курашиш марказида касаллик аниқлаши биланоқ 3-7 йил мобайнида ҳисобда турган ОИВ-инфекциясининг 2-4 клиник босқичига эга бўлган 148 нафар пациент кенг қамровли клиник ва лаборатория кузатувидан ўтган (ОИВ-инфекция босқичлари “ОИВ/ОИТСни даволаш ва олдини олиш бўйича УЖССТ баённомалари”га кўра аниқланган).

Барча пациентларда ОИВ-инфекцияси ташхиси эпидемиологик анамнез, клиник маълумотлар асосида ўрнатилган ва иммунофермент таҳлил (ИФТ) ва иммун блотинг (ИБ) таъсирида ОИВга нисбатан ўзига хос антикорларнинг аниқланиши билан тасдиқланган эди. Кўрикни бошлашдан илгари пациентларнинг ота-онаси ёки васийларидан тадқиқотда иштирок этишга хабардор қилинган розилик олинган эди. Барча киритилган иштирокчилар Хельсинки биотиббий этика декларациясига кўра тадқиқотдан ўтган; оғзаки розилик тадқиқот мақсади, маълумотлар маҳфийлиги ва тадқиқот таъсири борасида иштирокчиларни керакли йўналтириб бўлгач олинган эди. Тадқиқотчилар тадқиқотда иштирок этиш тўлиқ ихтиёрий ва тўлиқ маҳфий бўлганлигини таъқидлашди.

Тадқиқотга киритиш мезонлари: 2-4 босқичли ОИВ-инфекция билан касалланган болалар, 2 дан 18 ёшга қадар, ўзига хос антиретровирусли терапияни олганлик.

Истисно мезонлари: ҳар қандай тадқиқот босқичида пациентларнинг иштирок этишига ота-она ёки васийларнинг рад этиши, охирги 3 ой мобайнида ичак касалликларининг мавжудлиги, туберкулез, 1,5 (18 ой) ёшгача бўлган ёш, АРВ терапиясига бўлган берилганликка риоя қилмаслик, ўткир соматик касалликлар ва декомпенсация босқичида сурункали соматик касалликлар.

Пациентларни кўришда умумтиббий ва махсус тадқиқот турлари қабул қилинган кўрик стандартлари ва ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларни даволашлар қўлланилган:

1. Умумклиник;
2. Клиник-лаборатория методлари;
3. Грачева методига кўра нажасни бактериологик текшириш;
4. Фекал ИФТ: глутамат дегидрогеназни аниқлаш;

5. Иммунологик тадқиқот методлари: CD4+, CD8+, ИРИ хужайра иммунитети кўрсаткичлари.

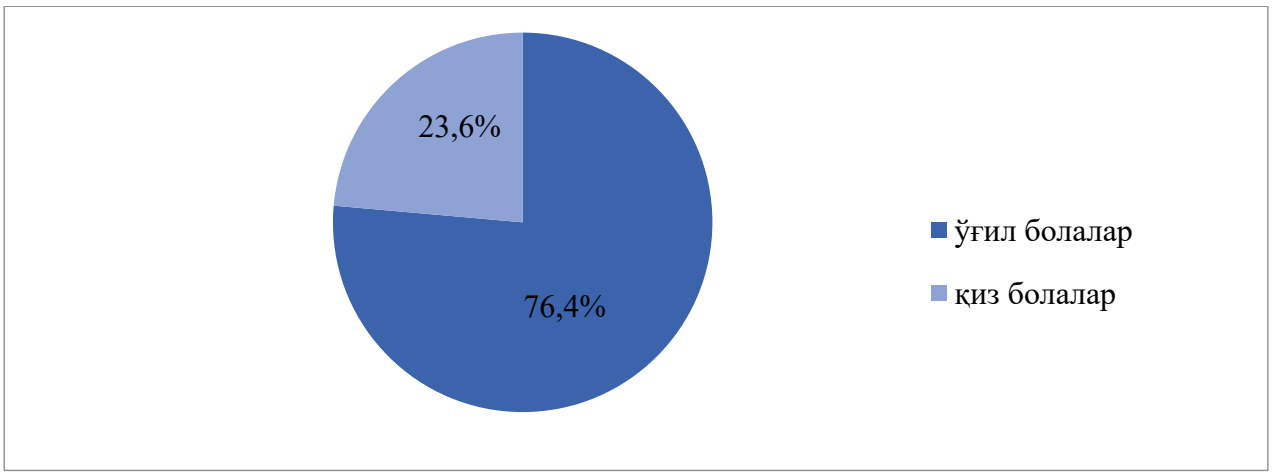
ОИВ-инфекцияси билан касалланган беморларни текширишда зарурий иммунологик тадқиқот методлари кўлланилган – қонда CD4+ ва CD8+ лимфоцитлари миқдори аниқланган (Navios (Beckman Coulter, АҚШ ўтиш цитофлюорметрида бир платформали технология бўйича ўтиш цитофлюориметрия методи); РНК ОИВ-1 вируси оғирлигини Kit HIV-1CAP/CT ROCH сезувчанлиги 20-1,0E8 нусха/ml қон тўпламини тест тизими билан аниқлашган. Бундан ташқари, биокимёвий текширишлар, клиник қон ва пешоб таҳлилини қилишган.

Стационарда даволаш жараёнида беморлар касалхонага ётқизиш динамикасида махсус текширилган: касалхонага ётқизиш биринчи кунларида (I-таҳлил) ва 7-10 кундан кейин (II-таҳлил). Беморларда тадқиқот учун биологик материал йиғилган (бутун қон, фекалия). Барча пациентларга парҳезга риоя қилиш, стрессли вазиятлардан чекланиш, дам олиш, ухлаш ва тоза ҳавода бўлиш соатларини узайтириш тавсия этилган.

Асосий бир гуруҳга ўзига хос антиретровирусли терапия ва Saccharomyces Boulardii га эга препаратларни оладиган 60 нафар пациент кирган, унда ичакнинг микробиал кўриниши, ОИВ-инфекцияси босқичлари, хужайрали иммунитет ҳолати қиёсланган ҳамда Saccharomyces Boulardii га эга препаратларнинг йўғон ичакнинг микробиал кўриниши ва иммун хужайраларга (СД4+, СД8+) таъсири динамикада батафсил ўрганилган. Иккинчи гуруҳни фақат ўзига хос антиретровирусли терапияни оладиган 57 нафар пациент ташкил қилган, улар билан Saccharomyces Boulardii га эга препаратлар курсининг кўрсаткичлар (ичак микробиоценози, иммун хужайралар) ва вирус оғирлигига бўлган таъсири қиёсланган. Иккала гуруҳ пациентларида ичак микробиал кўриниши бузилишларининг оғирлашиши, шунингдек ичак микробиал кўринишининг бузилишларисиз ОИВ билан солиштириш гуруҳининг 31 нафар пациенти ҳисобга олинган. Пациентларнинг асосий ва солиштириш гуруҳлари жинси, ёши, ОИВ-инфекцияси босқичлари, ўтиш йўллари, ижтимоий мақомга кўра солиштирилган.

УЖССТ кўра болалар ёши градациясига биноан ёш таркиби бўйича тақсимлашда кичик мактаб ёшидаги болалар 83 нафар (56,1%), ўсмирлик ёшидаги болалар 24 нафар (16,2%), мактабгача ёшдаги болалар 23 нафар (15,5%) ва эрта болалар ёшидаги 18 нафар пациентни ташкил қилди.

2.2-расмда пациентлар гендер белгисига кўра бўлинганлиги берилган, 148 нафар пациентдан – 113 (76,4%) нафар ўғил болалар ва 35 (23,6%) нафар қизлар.




**1-расм. Пациентларнинг гендер белгисига кўра бўлиниши.**

Гендер белги бўйича ушбу дисбаланс тадқиқот пайтида кузатилган ва асосий касалликнинг кечиши билан боғлиқ бўлмаган.

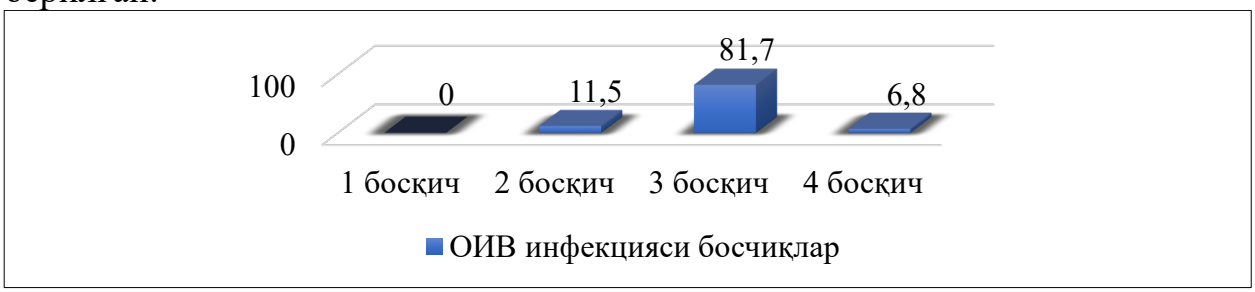
Кейинчалик ота-она ва васийлардан олинган сўровномада пациентлар сонининг уюшиши аниқланди, уюшиш бўйича маълумотлар 1-жадвалда берилган.

**1-жадвал**

**Пациентлар сонининг уюшишлиги**

| Уюшишлик | n=148 | |
|---|---|---|
| | абс. | % |
| Болаларнинг мактабгача муассасага бориши | 11 | 7,4 |
| Умумтаълим мактаб ўқувчилари | 99 | 66,9 |
| «Мехрибонлик» уйлари шароитида тарбияланиш | 23 | 15,5 |
| Уюшмаган | 15 | 10,1 |

ОИВ босқичлари УЖССТ тавсияларига кўра таснифланган (http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2017/02/WHO-Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf) ОИВ-инфекцияси бўйича пациентларни тақсимлашда қуйидагилар аниқланди: 121 (81,7%) нафар пациентда 3-клиник босқич, 17 (11,5%) да 2-клиник босқич ва 10 (6,8%) да 4-клиник босқич ташхиси қўйилган. ОИВ-инфекцияси босқичлари бўйича тақсимланиш 2-расмда берилган.



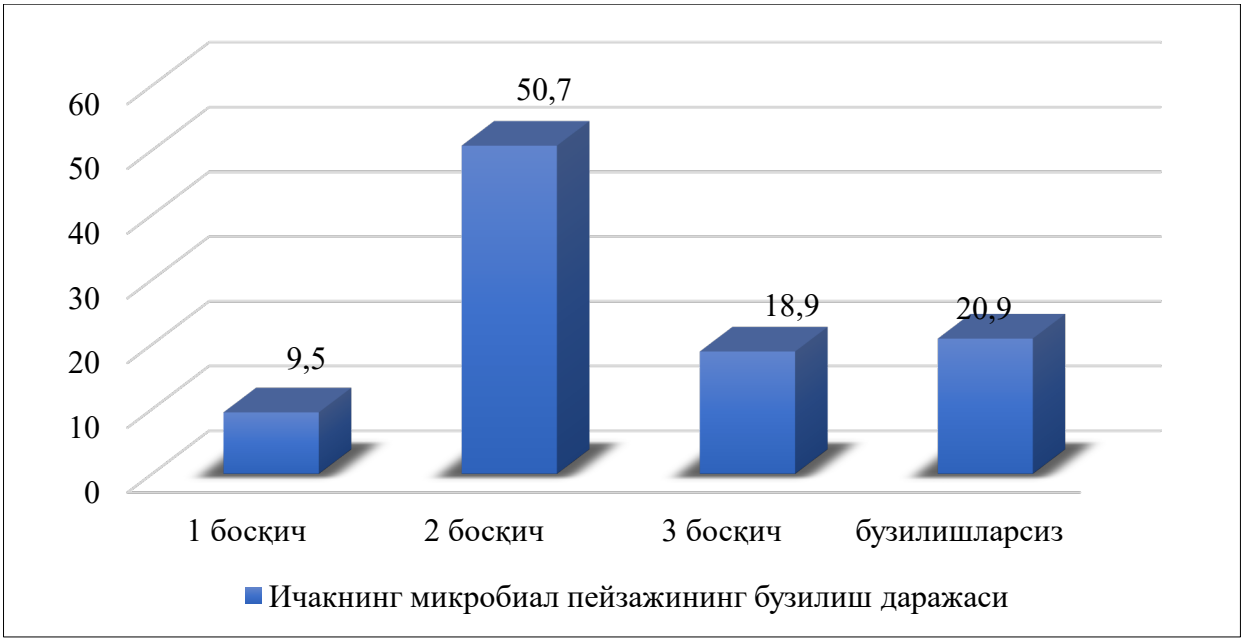

**2-расм ОИВ-инфекцияси бўйича пациентларнинг тақсимланиши**

Ичакнинг микробиал кўриниши бузилишлари даражаларини ўрганишда

пациентлар сони қуйидаги тарзда тақсимланди: ичак микробиал кўриниши 117 (79,1%) пациентда бузилган ва лабораторияда тасдиқланган. 20,9% ҳолларда (31 нафар бола) ичак микробиоценози бузилиши аниқланмаган.

Биринчи даражадаги дисбиоз 9,5% ҳолларда аниқланган эди, бу 14 нафар кишини ташкил қилади, 2-даража 50,7% ҳолларда белгиланган, бу 75 нафар кишини ташкил қилади, 3-босқич эса 18,9% ҳолларда қайд этилган бўлиб, 28 нафар кишини ташкил қилган.

Иммунотанқислик вируси мавжуд бўлган шахсларда дисбиоз даражаси 3-расмда берилган.




**3-расм. ОИВ-инфекцияси билан касалланган болаларда ичакнинг микробиал кўриниши бузилишлари даражалари (%).**

Клиник ва лаборатория тадқиқот методикалари мажмуаси мазкур тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларини ҳисобга олган ҳолда танланган.

Диссертациянинг **«Ичак микробиал кўринишининг бузилишлари ва ОИВ-инфекцияси билан касалланган пациентларнинг клиник-лаборатория хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида асл тадқиқот натижалари келтирилган. Ушбу боб 4 та кичик бобга бўлинган. 3.1-кичик бобда ОИВ-инфекцияси билан касалланган болаларда ичак микробиал кўриниши баҳоланган.

Натижада ОИВ нинг 2-босқичи 17 нафар болада, 3-босқич 121 нафар болада, 4-босқич 10 нафар болада қайд этилган. ОИВ ни даволаш муддати ўртача 3,6±0,64 йилни ташкил қилиб, барча болалар антиретровирусли терапияни олган.

Сўнг фекалийларнинг бакпосеви ўтказилган, ОИВ-инфекцияси билан касалланган ичак кўринишига эга ичак микрофлорасининг меъёрий кўрсаткичларини солиштириб, шундай хулоса қилиш мумкинки, меъёрда париэтал микрофлора биомассасининг 50%ни, маълум бўлишича, бактерия ва

замбуруғлар ўртасида оралиқ ҳолатни эгалловчи актиномицетлар ташкил қилади. Микроб флорасининг тахминан 25% аэроб коклар (стафилокок, стрептокок, энтерококлар ва коринеформли бактериялар) билан берилган. Бифидо- ва лактобацилларнинг сони 20 дан 30% атрофида. Бошқа анаэроблар (пептострептокок, бактероид, клостриди, пропионобактериялар) ингичка ичакда таъминан 10% ва йўғон ичакда 20% гача ташкил қилади. Энтеробактериялар улушига шиллиқ қаватнинг миқдорий микрофлорасидан 1% тўғри келади.

**2-жадвал**

**ОИВ билан касалланган болаларда турли ичак бўлимлари ва фекалияларда микрофлора таркиби (n=138)**

| Бактериялар тури | Шахслар сони (%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $10-10^2$ | | $10^3-10^4$ | | $10^5-10^6$ | | $10^7$ | | $10^7<$ | |
| ЭПЭ | 11 | 8,0 | 22 | 15,9 | 3 | 2,2 | 12 | 8,7 | 1 | 0,7 |
| ЭТЭ | 2 | 1,4 | 3 | 2,2 | 4 | 2,9 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 |
| ЭГЭ | 3 | 2,2 | 6 | 4,3 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 6 | 4,3 |
| Лактобактерия | 1 | 0,7 | 25 | 18,1 | 64 | 46,4 | 4 | 2,9 | 0 | 0,0 |
| Бифидобактерия | 9 | 6,5 | 18 | 13,0 | 26 | 18,8 | 34 | 24,6 | 1 | 0,7 |
| Тилларанг стафилокок | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Стрептокок | 1 | 0,7 | 2 | 1,4 | 5 | 3,6 | 2 | 1,4 | 0 | 0,0 |
| Клебсиелла | 21 | 15,2 | 11 | 8,0 | 2 | 1,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Candida туридаги замбуруғ | 7 | 5,1 | 10 | 7,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

Ичак микрофлорасининг миқдорий дисбаланси фонида унинг сифатий таркибида сезиларли ўзгаришлар аниқланди, улар ичак тайёқчасининг ферментатив фаолллиги пасайиши, культурал ўзгаришлар, шартли-патоген микрофлора миқдорининг ортиши билан тавсифланади. 12 (20%) нафар пациентда гемотологик фаолликка эга эшерихия аниқланган, беморларнинг ярмида улар етарли юқори миқдорга эга - $10^7$ и $>10^7$ КОЕ/г гача. 3 (5%) нафар беморда деярли оғирлашмаган ферментатик хоссаларга эга бўлган $10^5$ КОЕ/г миқдордаги лактозо салбий эшерихия аниқланган.

Шундай қилиб, ОИВ-инфекцияли беморларда мажбурий микрофлоранинг пасайиши, сифатий таркибининг ўзгариши ва шартли-патоген микрофлоранинг фаол кўпайиши билан ичак микробиал кўриниши бузилишлари аниқланган.

Микробиологик тадқиқотдан олинган натижалар асосида ОИВ босқичига кўра дисбиоз оғирлиги даражаси ўрнатилган эди, олинган маълумотлар 3-жадвалда берилган.

**3-жадвал**

**Дисбиоз оғирлиги даражасига кўра ОИВ билан касалланган болаларни тақсимлаш**

| Дисбиоз даражаси | ОИВ босқичлари (n=148) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2-босқич (n=17) | | 3-босқич (n=121) | | 4-босқич (n=10) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| I (n=14) | 2 | 11,8 | 11 | 9,1 | 1 | 10,0 |
| II (n=75) | 6 | 35,3 | 64 | 52,9 | 5 | 50,0 |
| III (n=28) | 5 | 29,4 | 20 | 16,5 | 3 | 30,0 |
| Меъёр (n=31) | 4 | 23,5 | 26 | 21,5 | 1 | 10,0 |

Берилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ОИВ билан касалланган болаларда кўп ҳолларда дисбиознинг II ва III даражаси қайд этилади. Умуман олганда ичак микрофлорасининг ўзгаришлари индиген бактериялар сонининг камайиши ва шартли-патоген микроорганизмлар титрларининг ўсиши билан тавсифланади.

Ҳақиқатан ҳам ОИВ-инфекциясининг 4-босқичида бифидобактериялар танқислиги фонида болаларда ўзгартирилган биологик хоссаларга эга эшерихия колонизацияси қайталанишининг ўсиши қайд этилган, уларнинг миқдорий даражаси ўртача 8 (6; 9) lg КОЕ/г ни ташкил қилган. Оддий ичак тайёқчаси шунингдек титрлар билан оширувчи меъёрнинг ёш хусусиятлари билан ажратилган. Candida замбуруғлари билан шиллиқ қават колонизациясининг 4 мартага қайталиши хос бўлган.

Шундай қилиб, ичак микробиоценозининг ўзгаришлари ОИВ-инфекциясининг ҳар бир босқичида ўзига хос, буни яхшилашда ҳисобга олиш зарур. Умуман олганда, тадбирлар индиген микрофлора – биринчи навбатда, бифидобактерияларнинг миқдорий миқдорини тиклашга ва шартли-патоген энтеробактерияларнинг ҳамда Candida туридаги замбуруғлар миқдорининг пасайишига қаратилиши керак.

Болаларда дисбиоз босқичига кўра ОИВнинг кечишининг клиник хусусиятларини ўрганиш учун клиник ва лаборатория маълумотлари таҳлили қилинди. Шундан келиб чиққан ҳолда дисбиоз босқичига кўра болаларнинг 4 та гуруҳи яратилди. ОИВ билан касалланган болаларни текшириш натижасида 1-босқичдаги ичак дисбиози 14 нафар болада (1-гуруҳ), 2-босқич 75 нафар болада (2-гуруҳ), 3-босқич 28 нафар болада (3-гуруҳ) ва 4-гуруҳ йўғон ичак микробиоцинози бузулишисиз ОИВ билан касалланган болаларнинг қадй этилгани аниқланди.

Дисбиознинг мавжудлигида болаларда ОИВнинг 3-босқичи кўп учради. Бироқ таъкидлаш керакки, дисбиознинг 2-босқичида ОИВнинг 2-босқичи ишончли равишда камроқ қайд этилган (4-жадвал).

**4-жадвал**

**ОИВ босқичи ва дисбиоз даражасига кўра болаларни тақсимлаш**

| ОИВ босқичлари | Дисбиоз даражаси (n=148) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I (n=14) | | II (n=75) | | III (n=28) | | Меъёр (n=31) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 2-босқич (n=17) | 2 | 14,3 | 6 | 8,0* | 5 | 17,9 | 4 | 12,9 |
| 3-босқич (n=121) | 11 | 78,6 | 64 | 85,3 | 20 | 71,4 | 26 | 83,9 |
| 4-босқич (n=10) | 1 | 7,1* | 5 | 6,7* | 3 | 10,7* | 1 | 3,2 |

Эслатма: * - нормал микробиоциноз флорасига эга болалар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан маълумотларнинг ишончлилиги.

ОИВнинг 4-босқичи ишончли равишда дисбиознинг 3-даражасида кўпроқ қайд этилган (10,7%), таъкидлаш лозимки, йўғон ичак микробиоцинозининг нормал кўрсаткичларида ОИВнинг ушбу босқичи деярли 3 мартага камроқ белгиланган ва 3,2% (P<0,05)ни ташкил қилган.

Берилган маълумоталрдан кўриниб турибдики, дисбиоз даражасининг оғирлашиши болаларда ОИВнинг клиник кечиши оғирлигига боғлиқлик тенденциясига эга.

Бола организмининг фаолият юритишини баҳолашнинг асосий жиҳатларидан бири жисмоний ривожланиш ҳисобланади. Болаларнинг уйғун ривожланишида энг ишончли кўрсаткич бўлиб тана оғирлиги индекси (ТОИ) ҳисобланади.

Дисбиоз даражаси ва ОИВ босқичига кўра болалар жисмоний ривожланишини ўрганиш шуни кўрсатдики, ОИВнинг ривожланиши жисмоний ривожланишнинг қўпол бузилишларига сабаб бўлади. ОИВ стандартларидан четланиш кўрсаткичларига нисбатан ОИВ билан касалланган болалар орасида 44,2% ҳолларда (138 нафар боладан 61 нафар) ТОИнинг нормал кўрсаткичлари учрайди (5-жадвал).

**5-жадвал**

**Текширишдан ўтган ОИВ билан касалланган болаларнинг ОИВ стандарт четланишлари (n=148) бўйича ёшга нисбатан ТОИнинг мувофиқлиги фоизи**

| Кўрсаткичлар | ОИВ босқичлари (n=148) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2-босқич (n=17) | | 3-босқич (n=121) | | 4-босқич (n=10) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| СО3- | 1 | 5,9 | 18 | 14,9* | 2 | 20** |
| СО2- | 3 | 17,6 | 34 | 28,1 | 4 | 40* |
| СО1- | 2 | 11,8 | 21 | 17,4 | 2 | 20 |
| Мед | 7 | 41,2 | 33 | 27,3 | 2 | 20 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CO1+ | 4 | 23,5 | 15 | 12,4* | 0 | 0 |
| CO2+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CO3+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Эслатма: * - 2-босқичдаги ОИВ билан касалланган болалар гуруҳига маълумотларнинг ишончлилиги (* - P<0,05); ** - 3-босқичдаги ОИВ билан касалланган болалар гуруҳига маълумотларнинг ишончлилиги (** - P<0,05).

Боланинг жисмоний ривожланиши билан касаллик ривожланиши ўртасидаги чамбарчас боғлиқлик икки томонлама хусусиятга эга: ОИВ-инфекцияси сўрилиши бузилишилари, озуқавий моддаларга юқори эҳтиёж ва метаболизм бузилишлари натижасида, айниқса оппортунистик ва бошқа инфекциялар фонида боланинг нутритив мақомини ўзгартиради, озуқавий моддалрнинг танқислиги эса, ўз навбатида, касалликнинг ривожланишига олиб келади.

Болаларни ОИВнинг репликатив фаоллигига кўра бўлишда аниқландики, юқори ВН доимий диарея, оғир чарчоқлик ва ОИВга боғлиқ кардиомипатиянинг юқори қайталиши билан боғлиқ (6-жадвал).

**6-жадвал**

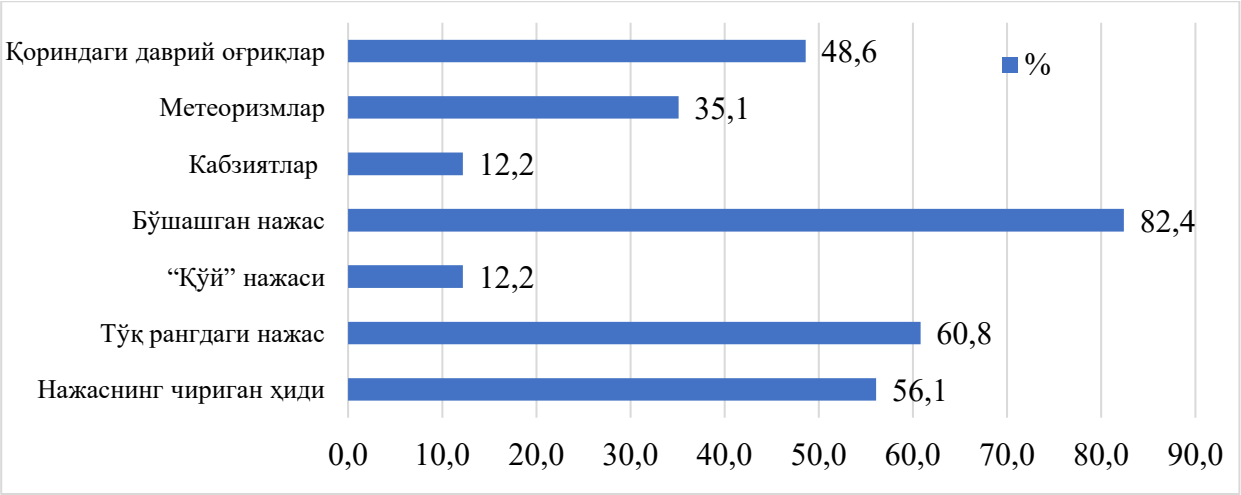
**ОИВ репликатив фаоллигига кўра касалликнинг клиник кўринишлари**

| **Белгилар** | **ВН ≤ 100 000 коп/мл (n=32)** | **ВН > 100 000 коп/мл (n=116)** | **p** | **Имкониятларнинг нисбати (95% ДИ)** |
|---|---|---|---|---|
| Доимий диарея | 38,1±11,13 | 76,0±8,9 | <0,01 | 5,15 (1,44-18,38) |
| Оғир чарчоқлик | 4,76±4,88 | 32,0±9,72 | <0,05 | 9,41 (1,07-83,0) |
| ОИВга боғлиқ кардиомиопатия | 9,52±6,73 | 44,0±10,34 | <0,01 | 7,46 (1,42-39,13) |

ОИВ билан касалланган 148 нафар болалардан 125 нафарида (84,5%ни ташкил қилади) ошқозон-ичак трактининг ўртача дисфункцияси клиник кўринишлари кузатилган. Бу симптомлар қоринда даврий оғриқлар (кунига 2-3 марта), бўшашган нажас (кунига 2 мартадан 5 мартагача), қабзият (3-4 кун давомида), метеоризм ва кўнгил айнишини ўз ичига олган.

ОИВ-инфекцияси билан касалланган пациентларда ичак микробиал таркиби бузилишларининг клиник симптомлари 3.1-диаграммада берилган.

148 нафар пациент орасида: 83 (56,1%) қоринда даврий оғриқлар, 90 (60,8%) метеоризмни бошдан кечирган, 122 (82,4%) бўшашган нажасга эга бўлган, 18 (12,2%) кабзиятларга дуч келган, 52 (35,1%) тўқ рангдаги нажасни белгилаган, 72 (48,6%) нажаснинг чириган ҳиди ҳақида хабар берган.




**4-расм. ОИВ-инфекцияси билан касалланган пациентларда ичак микробиал кўриниши бузилишларининг клиник симптомлари (n=148).**

Кейинги босқичда ОИВ-инфекцияси билан касалланган болаларда дисбиоз кечиши оғирлигига нисбатан юқори вирус таъсири таҳлил қилинди. Қуйи вирус фаоллиги репликацияси 32 нафар болада ўрнатилди, бу 21,6% ни ташкил қилди, қачонки вируснинг юқори репликацияси 78,4% ҳолларда ўрнатилган эди. Болаларни юқори вирус бўйича бўлиш шуни кўрсатдики, вируснинг юқори репликатив фаоллиги шунингдек дисбиоз даражасига салбий таъсир кўрсатарди, олинган маълумотлар 7-жадвалда берилган.

**7-жадвал**

**Вируснинг репликатив фаоллигига кўра дисбиоз оғирлиги кўрсаткичлари (n=148)**

| Дисбиоз даражаси | ≤100 000 коп/мл (n=32) | | > 100 000 коп/мл (n=116) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| I (n=14) | 10 | 31,2 | 4 | 3,4** |
| II (n=75) | 12 | 37,5 | 63 | 54,3* |
| III (n=28) | 3 | 9,4 | 25 | 21,6** |
| Норма (n=31) | 7 | 21,9 | 24 | 20,7 |

Эслатма: * - гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик (* - P<0,05; ** - P<0,01)

Кўрсаткичнинг юқори вирус даражасига чамбарчас боғлиқлиги белгиланган – ОИВнинг юқори репликатив фаоллигига эга болаларда CD4+лимфоцитларнинг улуши 9,65±2,12ни ташкил қилиб, шу билан бирга вирус кўпайиши назорат қилинаётган болаларда 24,27±3,93 (p≤0,01) даражага етарди (8-жадвал).

**8-жадвал**

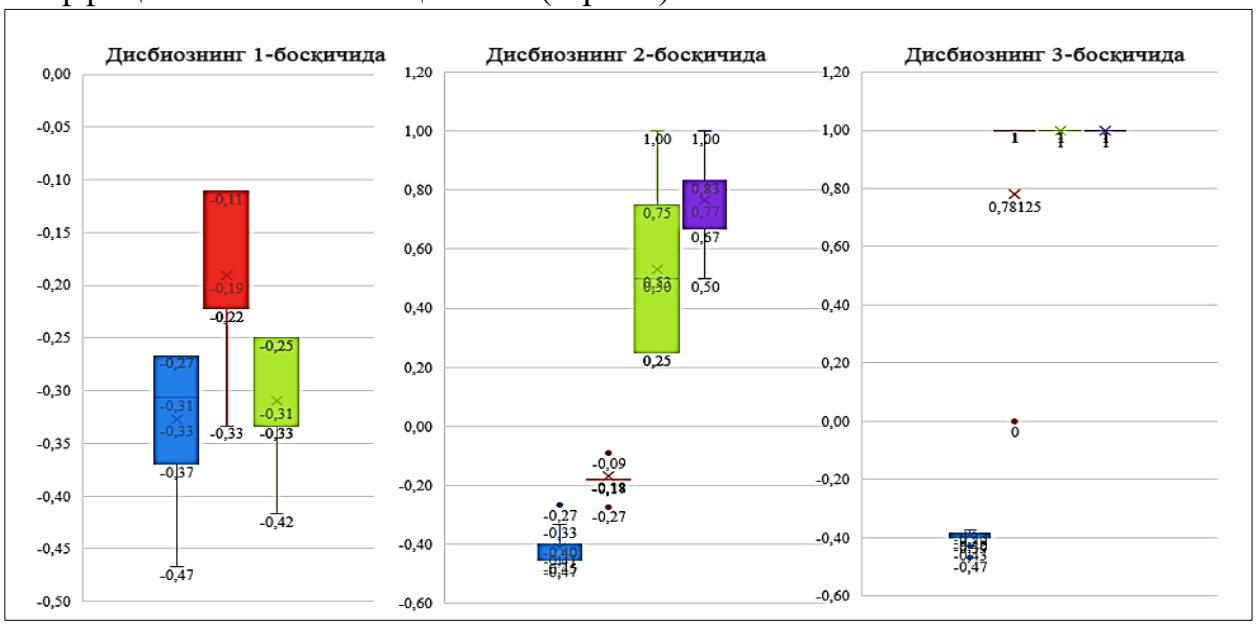
**ОИВнинг репликатив фаоллигига кўра ОИВ билан касалланган болаларнинг иммунологик кўрсаткичлари**

| Кўрсаткичлар | Соғлом болалар (n=18) | Юқори вирус | |
|---|---|---|---|
| | | 100000 гача (n=32) | 100000 дан юқори (n=116) |
| CD4+, % | 32,71±0,69 | 22,88±1,16*** | 19,67±1,09*** ^ |
| CD4+, кл/мкл | 867,01±44,31 | 536,50±67,99*** | 495,47±109,13** |
| CD8+, % | 24,21±0,60 | 28,00±1,13** | 32,33±1,50*** ^ |
| CD8+, кл/мкл | 649,90±40,57 | 659,38±78,89 | 798,27±168,08 |
| ИРИ (CD4/CD8) | 1,37±0,04 | 0,82±0,03*** | 0,61±0,04***^^^ |

Эслатма: * - назорат гуруҳи билан фарқларнинг ишончлилиги, * - p≤0,05, ** - p≤0,01, *** - p≤0,001; ^ - ўрганилаётган болалар гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги ^ - p≤0,05, ^^ - p≤0,01, ^^^ - p≤0,001.

Юқори вирус даражасининг иммунотанқислик оғирлигига боғлиқлиги белгиланган – кичик иммунотанқисликка эга болаларда юқори вирус кўрсаткичлари 1238234,46±1204174,62 коп/мл га етган, ўртачада – 13511365,4±12237342,43 коп/мл га (кичикка нисбатан p≤0,05), оғирлашганда - 558932,22±286875,68 коп/мл га, оғир - 6974785,2±3568922,51 коп/мл га (кичикка нисбатан p<0,001 ва оғирлашганга нисбатан p<0,05).

Ичак микробиал кўриниши бузилиши даражаси ва юқори вирус ўртасидаги коррелацион ўзаро боғлиқларни ўрганишда қуйидаги қонуниятлар аниқланган, мазкур пациентлар сонида дисбиотик бузилишларнинг чуқур бўлиши билан шунчалик вирус юқори бўлган, ушбу ўзаро боғлиқлик К коэффициенти билан аниқланган (5-расм).




**5-расм. Дисбиоз даражасига кўра ОИВ билан касалланган болаларда юқори вирус кўрсаткичлари билан корреляцион ўзаро боғлиқликлар.**

Шундай қилиб, CD4-лимфоцитларнинг қуйи миқдори, юқори вирус кўрсаткичлари ОИВ билан касалланган болаларда ичак микрофлораси дисбиотик ўзгаришларининг катта даражада ифодаланиши билан боғлиқ.

ОИВ билан касалланган болаларда ГДГ миқдорини ўрганишда соғлом болалардаги ўртача кўрсаткичлар 3,95±0,2 ни ташкил қилиши, ОИВ билан касалланган болаларда эса улар 1,7 мартага ошиши ва ўртача 6,53±0,3 (P<0,01)ни ташкил қилиши ўрнатилган.

Фекалийлар ГДК миқдорининг сифатий таҳлили шуни кўрсатдики, ОИВ билан касалланган болаларда 83,8% ҳолларда (148 нафар бемордан 124 нафарида) референт кўрсаткичларнинг ортгани аниқланган. Олинган маълумотлар 9-жадвалда берилган.

**9-жадвал.**

**ОИВ билан касалланган болалардаги фекалийларда ГДГнинг сифатий таҳлили**

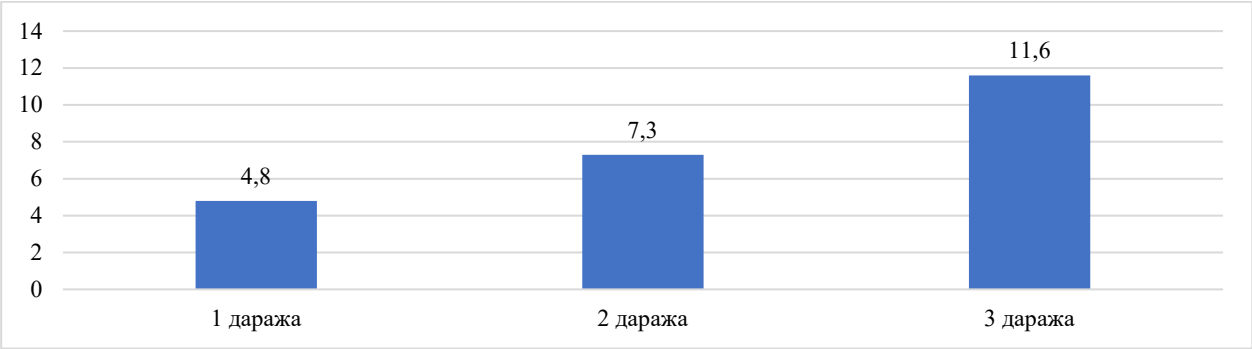
| Дисбиоз даражаси | ГДГ миқдори | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2,3-5,6 (меъёр) | | 5,7-8,4 (1,5 мартага ошиши - ўрта) | | 8,5 ва юқори (юқори кўрсаткичлар) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| **Дисбиоз даражаси** | | | | | | |
| I (n=14) | 11 | 78,6 | 3 | 21,4 | 0 | 0,0 |
| II (n=75) | 8 | 10,7 | 62 | 82,7 | 5 | 6,7 |
| III (n=28) | 0 | 0,0 | 18 | 64,3 | 10 | 35,7 |
| меъёр (n=31) | 31 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Жами | 50 | 33,8 | 83 | 56,1 | 15 | 10,1 |
| **ОИВ босқичлари** | | | | | | |
| 2-босқич (n=17) | 10 | 58,8 | 7 | 41,2 | 0 | 0,0 |
| 3-босқич (n=121) | 40 | 33,1 | 74 | 61,2 | 7 | 5,8 |
| 4-босқич (n=10) | 0 | 0,0 | 2 | 20,0 | 8 | 80,0 |
| Жами | 50 | 33,8 | 83 | 56,1 | 15 | 10,1 |

Берилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ОИВ билан касалланган болалардаги фекалияларда ГДГ миқдори нафақат касаллик босқичига, балки шунингдек дисбиоз даражасига ҳам боғлиқ бўлган. Меъёр даражасидаги ГДК кўп ҳолда дисбиознинг 1- ва 2-даражаларида (мувофиқ 78,6% ва 10,7%) белгиланган, дисбиознинг 3-даражасида эса ҳеч бир ҳолда ушбу кўрсаткичнинг меъёрий қийматлари қайд этилмаган.

«Болаларда ичак микробиал кўриниши бузилишларига эга ОИВ терапиясини жадаллаштириш» деб номланган тўртинчи бобда ичак микробиал кўриниши бузилишларини ҳисобга олган ҳолда болалардаги ОИВ-инфекциясида комплекс терапиянинг яхшиланиши ўрганилади.

Парҳезга риоя қилиш ва пробиотикларни тайинлашни ҳисобга олган

ҳолда ОИВ билан касалланган болаларни даволаш таҳлил қилинган эди. Юқорида кўрсатилганидек, дисбиоз ОИВ билан касалланган 117 нафар болада ўрнатилган, улар орасида 14 нафар болада1-даражадаги дисбиоз, 75 нафарда 2-даражадаги дисбиоз ва 28 нафарда 3-даражадги дисбиоз белгиланган. ОИВ давомийлигининг дисбиоз ривожланишига таъсирини таҳлил қилишда аниқландики, 1-даражали дисбиоз билан касалланган болаларда ушбу патологиянинг давомийлиги 4,8±0,3 йилни, 2-даражада 7,3±0,4 йилни, 3-даражада эса 11,6±0,5 йилни ташкил қилган (6-расм).




**6-расм. Дисбиоз даражасига кўра ОИВ давомийлигининг (йил) ўртача кўрсаткичлари**

Берилган маълумотлардан кўриниб турибдики, дисбиознинг ривожланиши ОИВ давомийлигига боғлиқ, яъни касаллик қанчалик узоқ давом кечса, шунчалик дисбиоз даражаси оғир бўлади ($\chi 2=12,856$; $p<0,01$).

Стационардаги даволаш вақтида беморлар касалхонага ётқизиш динамикасида махсус текширилган: касалхонага ётқизишнинг биринчи кунларида (I-таҳлил) ва 7-10 кундан кейин (II-таҳлил). Беморларда ўрганиш учун биологик материал йиғилган (бутун қон, фекалий). Барча пациентларга парҳезга риоя қилиш, стрессли вазиятларни чеклаш, дам олиш, ухлаш соатларини узайтириш ва очиқ ҳавода бўлиш тавсия қилинган.

Асосий гуруҳга ўзига хос антиретровирусли терапия ва Saccharomyces Boulardii эга бўлган препаратларни оладиган 60 нафар пациент кирган, унда ичак микробиал кўриниши, ОИВ-инфекцияси босқичлари, хужайра иммунитети ҳолати қиёсланган ҳамда динамикада Saccharomyces Boulardii эга препаратларнинг йўғон ичак микробиал кўриниши ва иммун хужайралари (СД4+, СД8+) кўрсаткичларига таъсири батафсил ўрганилган.

Энтерол билан терапия курсидан кейин пациентларда дисбиоз клиник кўринишларининг статистик ишончли камайиши белгиланган (10-жадвал).

Шундай қилиб, қориндаги оғриқлар 23 нафар беморда йўқолди ва 29 ($p<0,01$) нафардан 5 нафарида қорин шиши анчага камайди ва газларнинг тез-тез кетиши тўхтади ёки 21 нафар беморни камроқ безовта ($p<0,05$) қила бошлади, фақат 23 нафар бемордан 2 тасида метеоризм ҳоллари тўхтамади. Кузатув муддатининг охирида бўшашган нажас 19 нафар бемордан атиги 1 нафар пациентда ($p<0,01$) белгиланди.

**10-жадвал**

**Энтерол билан даволашда ОИВ-инфекцияси билан касалланган пациентларда ичак микробиал кўриниши бузилишларининг клиник симптомлари динамикаси**

| Клиник кўрсаткичлар | Давогача | Даволашдан кейин | | | Фарқларнинг ишончлилиги (Р) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Нормаллашиш | Яхшиланиш | Ижобий динамикасиз | |
| Қориндаги даврий оғриқлар | 29 | 23 (79,3%) | 5 (17,4%) | 1 (3,3%) | <0,01 |
| Метеоризм | 23 | 11(47,8%) | 10(43,5%) | 2(8,7%) | <0,05 |
| Кабзиятлар | 18 | 8(44,4%) | 7(38,9%) | 3(16,7%) | >0,05 |
| Бўшашган нажас | 19 | 13(68,4%) | 5(26,3%) | 1(5,3%) | <0,05 |
| «Қўй» нажаси | 16 | 7(43,7%) | 7(43,7%) | 2(12,6) | >0,05 |
| Тўқ рангдаги нажас | 17 | 10(5,9%) | 6(35,3%) | 1(5,8%) | <0,05 |
| Чириган нажас ҳиди | 16 | 9(56,3%) | 7(43,7%) | 0 | <0,05 |

Пробитик таъсирида шартли-патоген микрофлоранинг тез-тез ажралиши (p<0,001) анчага камайди. Дисбиознинг клебсиеллез ва кандиоз шаклларида препарат юқори самарали бўлди. Берилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ОИВ билан касалланган болаларда асосий гуруҳда энтерол препаратини киритган ҳолда комплекс терапия курсидан кейин 3 ой ўтиб, СД4+ кўрсаткичларининг (Р<0,05) ишончли ортиши кузатилади. Солиштириш гуруҳида даволаб бўлгач, 3 ой ўтиши билан ушбу кўрсаткичнинг ортишига тенденция ўрнатилган. Шунингдек даволашдан кейин 3 ой ўтиб, ишончли пасайган юқори вирус кўрсаткичларига нисбатан энтеролнинг тайинланиши аҳамиятга эга бўлди. Бироқ солиштириш гуруҳида ВН пасайган, бошланғич маълумотлардан ишончли фарқланишлар белгиланмаган.

Асосий гуруҳ беморларида асосий клиник кўринишлари давомийлигининг қисқаришини солиштириш гуруҳида 7,4±0,8 кунга қарши 5,3±0,8 кунгача камайишига имкон берди (11-жадвал).

**11-жадвал**

**Терапия таъсирида асосий клиник кўринишларнинг динамикаси**

| Кўрсаткичлар | Нормаллаштириш муддати (кунларда) | |
|---|---|---|
| | Асосий гуруҳ n=60 | Назорат гуруҳи n=57 |
| Беморлар умумий ҳолатининг яхшиланиши | 3.6±0,43 | 7,0±0,6* |
| Нажас хусусиятининг тикланиши | 5,7±0,4 | 8,6±0,9* |
| Копрологик кўрсаткичларнинг нормаллашиши | 5,8±0,03 | 9,6±0,7* |

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шу ҳақда далолат берадики, «Энтерол» препарати ҳам диарея синдромининг оғирлашишини пасайтириб, ҳам копрологик кўрсаткичларни нормаллаштириб, яхши таъсир кўрсатади.

## ХУЛОСАЛАР

«Болаларда ичак микробиал кўриниши бузилишларига эга ОИВ инфекциясининг клиник-лаборатория хусусиятлари» мавзусида фалсафа доктори (PhD) диссертация ишига оид олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Ичак микробиоценози бузилишлари оппортунистик инфекцияларнинг мавжудлигидан қатъий назар касаллик барча босқичларида ОИВ-инфекцияси билан касалланган болаларда кўп учрайди. 79,1% бемор болаларда индиген микрофлора, кўпроқ бифидобактерия вакилларининг солиштирма оғирлиги ва катта патоген кучга эга микроорганизмлар улушининг ортиши содир бўлади. ОИВ-инфекциясининг 2- ва 4-босқичлари билан касалланган болалар бактериал ва замбуруғли этиологияга оид оппортунистик инфекцияларнинг ривожланиши бўйича ҳавф гуруҳи ҳисобланади. Бу ичак микробиотида УПМнинг тез-тез аниқланиши ва миқдори билан боғлигини кўрсатди.

2. CD4-лимфоцитларнинг қуйи миқдори, юқори вирус кўрсаткичлари ОИВ билан касалланган болаларда ичак микрофлораси дисбиотик ўзгаришларининг юқори даражада оғирлашиши билан боғлиқ. Корреляцион таҳлил CD4-лимфоцитлар даражасининг дисбиоз даражаси билан кучли ва чамбарчас боғлиқлигини кўрсатди: 1-босқич билан ($r=-0,65$, $p<0,05$); 2-босқич билан ($r=-0,81$, $p<0,05$); 3-босқич билан ($r=-0,93$, $p<0,05$) ва дисбиозсиз болаларда ($r=-0,55$, $p<0,05$).

3. Фекалийлар ГДК миқдорининг сифатий таҳлили шуни кўрсатдики, ОИВ билан касалланган болаларда 83,8% ҳолларда (148 нафар бемордан 124 нафарида) касаллик босқичига боғлиқ бўлган референт қийматлари кўрсаткичларининг ортиши белгиланган. ОИВнинг 4-босқичида 80,0% болаларда ГДКнинг юқори кўрсаткичлари кузатилади, уларнинг ўртача қиймати 9,6±0,3ни ташкил қилди. ОИВнинг 2- ва 3-босқичларида кўп ҳолларда ГДКнинг ўрта миқдори (мувофиқ 41,2% ва 61,2% ) қайд этилган. Шунингдек таъкидлаш керакки, ОИВнинг 2-босқичида болаларда 58,8% ҳолларда меърий кўрсаткичлар белгиланган, 4-босқичда эса референс қийматлар қайд этилмаганлигини аниқланди.

4. Токсиген C. Difficile нинг ривожланиши ҳавфи омиллари бўлиб оғир иммунносупресия ва юқори вирус фонида ОИВ клиник босқичининг оғирлашиши ҳисобланади. Шунга кўра токсиген C. Difficile нинг бирлашиши ОИВ клиник кечишининг оғирлашишига сабаб бўлади ва шундай беморларни даволаш комплексига пробиотикларни киритиш билан даволашга индивидуал ёндашувни талаб қилиши кўрсатди.

5. Энтерол пробиотикини қўллаш билан комплекс терапияни яхшилаш ҳам диарея синдроми оғирлигини пасайтириб (91,6%), ҳам копрологик кўрсаткичларни нормаллаштириб, болаларда (83,7%) касалликнинг янада яхши

клиник кечишига ва солиштириш гуруҳи билан қиёслаганда асоратларнинг қайталанишини (73,2%) камайтиришга имкон беради. Энтерол шунингдек статистик юқори вируснинг ишончли пасайишига имкон берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АБДУЛЛАЕВА УМИДА УМИДОВНА**

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ С НАРУШЕНИЯМИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

**14.00.10 - Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ-2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве высшего образования, науки и инноваций за № B2020.2PhD/Tib1359.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

| | |
|---|---|
| **Научный руководитель:** | **Касимов Илхамджан Асамович,**<br>доктор мэдицинских наук, профессор |
| **Официальные оппоненты:** | **Ибадова Гульнара Алиевна**<br>доктор медицинских наук, профессор |
| | **Худайкулова Гульнара Каримовна**<br>доктор медицинских наук, профессор |
| **Ведущая организация:** | **Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет** |

Защита диссертации состоится «____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Адрес 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99878)150-78-25.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за №____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____2024 г.
(протокол рассылки № ____от «_____»_____2024 г.)

**Л.Н. Туйчиев**
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.У. Таджиева**
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Б.М. Таджиев**
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Профилактика распространения ВИЧ-инфекции в мире является важнейшей среди проблем системы здравоохранения и занимает особое место в силу своих социально-экономических последствий и отсутствия надежных и специфических мер профилактики и лечения. К основным фактам ВОЗ об этом заболевании относятся: «...распространение ВИЧ значительно возросло в мире, и по данным на конец 2022 года от осложнений ВИЧ-инфекции умерло 630 000 человек, а вновь зарегистрировано 1,3 миллиона человек...».[3] Конечно, наиболее частым осложнением является рост условно-патогенной микрофлоры, а причиной смерти нередко становятся бактериальные, грибковые, туберкулезные и протозойные инфекции. Поэтому разработка тактики лечения, позволяющей предотвратить, замедлить или отсрочить развитие оппортунистических инфекций у детей, клинико-лабораторной характеристики ВИЧ-инфекции и профилактики нарушений микробного пейзажа в кишечнике, остается одной из актуальных задач клинической медицины.

В мире проводится ряд научных исследований с целью улучшения характеристик клинико-лабораторного течения ВИЧ-инфекции у детей и профилактики нарушений микробного пейзажа кишечника. В связи с этим необходимо определить клинико-лабораторные характеристики ВИЧ с нарушением микробного пейзажа толстого кишечника у детей, обосновать корреляцию между вирусной нагрузкой и уровнями нарушения микробиоценоза кишечника, определить уровень CD4+ клеточного иммунитета и уровня нарушения микробного пейзажа кишечника, для определения корреляции между иммунорегуляторным индексом у детей и ВИЧ-инфекцией, обоснованные с учетом степени нарушения микробного пейзажа кишечника, научные исследования, направленные на разработку комплексной схемы лечения ВИЧ-инфекции. Особое значение имеет профилактика осложнений заболевания.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе ликвидации заболеваний, вызванных различными факторами. В связи с этим решаются такие задачи, как «...дальнейшее улучшение качества оказания квалифицированных медицинских услуг населению и повышение эффективности лечения за счет приближения медицины к населению...».[4] Исходя из этих задач, среди прочего, целесообразно провести исследование клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей и оценить нарушения микробного пейзажа кишечника, а также совершенствование лечения и профилактики заболеваний.

---

[3] ВОЗ 2020, https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids;

[4] Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» ПФ-60, 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» № ПФ-5590, ПЗ-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», 8 ноября 2019 года «Повышение качества и объем медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям по» ПП-4513, решениям ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» и других нормативных правовых документов, касающихся этой деятельности в известной мере служит данная диссертационная исследовательская работа.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование проведено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий №6 «Медицина и фармакология» Республики в рамках ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации болезней человека».

**Степень изученности проблемы.** Анализ проведенных исследований показывает, что разработанные многими авторами мероприятия по изучению особенностей течения ВИЧ-инфекции с нарушением микробного пейзажа кишечника у детей не в полной мере отвечают существующим проблемам. Биоценоз (Алексеев В.Т., 2023) – это взаимная количественная диспропорция всех представителей, в том числе грибов, вирусов, простейших, то есть, помимо использования термина дисбактериоз только для отклонения показателя бактериальной флоры, допускается также используйте термин «дисбиоз» (Justin L. et al., 2014; Rob Knight, Jeff Leach 2012; Martin J. Blaser et al., 2010; David A. Relman, Stanley Falkow 2014; Jeffrey I. Gordon 2012). Иммунный статус больных дисбактериозом кишечника различного генеза характеризуется активацией Т-клеточной линии иммунитета и снижением фагоцитарной активности нейтрофилов (Ian C. Scott et al., 2018; Eran Elinav, Ruth Ley 2019). ; Лора В. Хупер и др., 2012; Юджин Б. Чанг и др., 2018; Себастьян Ширмер и др., 2016; Джастин Л. Зонненбург, Эрика Д. Зонненбург, 2019).

Персистенция микробных агентов в организме обеспечивает функционирование иммунной системы. Антигены, являющиеся постоянным раздражителем иммунной системы, содержат микроорганизмы-эндосимбионты, не оказывающие негативного влияния на здоровье человека (Papa A. et al., 2017; Milenovic M. et al., 2022; Liu Y. et al., 2023). С другой стороны, иммунные механизмы защищают организм от других бактерий. Настоящий симбиоз направлен на поддержание хозяина (макроорганизма) для поддержания популяции симбионтов. Когда человек теряет симбиотические бактерии, он не сталкивается с вирусной резистентностью, проникающей извне, что приводит к колонизации макроорганизма вирусами, в том числе вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирусы обладают способностью

длительное время оставаться в организме и вызывать различные формы вирусных заболеваний, наиболее опасной из которых является медленная инфекция, к которой относится ВИЧ-инфекция, которая в свою очередь может вызвать синдром приобретенного СПИД-иммунодефицита (Пяткин К.Д., 2018).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по вопросам распространения, профилактики и эффективной диагностики различных инфекционных заболеваний и продления продолжительности жизни больных (Даминов Т.О., 2021; Атабеков Н.С., 2021; 2022; Туйчиев Л.Н., 2022; Худойкулова Г.К., 2023), однако характеристики клинико-лабораторного течения ВИЧ-инфекции у детей и порядок профилактики нарушения микробного пейзажа в кишечнике не улучшены. В Узбекистане снижение CD4+ Т-клеток при ВИЧ-инфекции значительно усиливает процесс микробной транслокации, ВИЧ разрушает целостность слизистого эпителия и тем самым создает условия для развития дисбиоза толстой кишки, а также то, что вирусы паразитируют в различных клетках. организма человека внутриклеточно, включая повреждение Т-лимфоцитов.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института.

**Цель исследования:** определение клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей и нарушения микробного пейзажа в кишечнике.

**Задачи исследования:**

изучить клинические особенности течения ВИЧ с нарушениями микробного пейзажа толстого кишечника у детей;

изучить корреляционные взаимосвязи между степенью нарушения микробного пейзажа кишечника с вирусной нагрузкой и уровнем CD4+ клеток и иммунорегуляторным индексом у детей с ВИЧ инфекцией;

оценить роль C. Difficile в развитии нарушений микробного пейзажа кишечника у детей с ВИЧ;

оценить эффективность назначения препаратов Saccharomyces boulardii в комплексной терапии ВИЧ-инфекции с учетом степени нарушения микробного пейзажа кишечника.

**Объект исследования.** В работе представлен анализ результатов наблюдения 117 пациентов в возрасте от 1,5 до 18 лет, находившиеся на стационарном лечении в специализированной клинике инфекционных заболеваний при Республиканском центре по борьбе со СПИДом.

**Предмет исследования:** при оценке клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей и нарушения микробного пейзажа кишечника получены материалы ретроспективного анализа, анамнестические материалы, материалы оценки микробного пейзажа кишечника.

**Методы исследования.** Для оценки клинико-лабораторных

особенностей ВИЧ-инфекции у детей и нарушения микробного пейзажа кишечника использованы эпидемиологические, клинико-анамнестические, клинико-психопатологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** состоит в следующем:

впервые доказано, что реакция микрофлоры кишечника на изменение иммунного статуса ВИЧ-инфицированных детей возникает раньше, чем клинические симптомы ВИЧ-инфекции;

определение уровня глутаматдегидрогеназы у ВИЧ-инфицированных детей впервые C. Было показано, что difficile связано с;

C. впервые difficile основан на утяжелении клинической стадии ВИЧ и высокой вирусной нагрузке на фоне иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией;

Доказано, что нарушение микробного пейзажа кишечника у больных имеет относительную корреляцию с клиническим уровнем ВИЧ-инфекции, лабораторными показателями, вирусной нагрузкой, CD4+ и CD8+ клетками.

**Практические результаты** исследования заключаются в следующем:

У больных ВИЧ-инфекцией рекомендуется проверить микробиоценоз толстого кишечника, установлено, что его изменение влияет на показатели клеточного иммунитета;

Доказана эффективность применения пробиотика, содержащего Saccharomyces Boulardii, у больных ВИЧ-инфекцией для коррекции дисбактериоза толстой кишки, показателей клеточного иммунитета и вирусной нагрузки;

Добавление препарата энтерол к комплексному патогенетическому лечению микробных нарушений кишечника у детей с ВИЧ-инфекцией позволяет восстановить нормальный состав микрофлоры кишечника у больных, снизить осложнения заболевания и экономические затраты.

**Достоверность результатов исследования** основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, особенностях клинико-лабораторного обследования ВИЧ. инфекции у детей на основе взаимодополняющих клинических, биохимических, эпидемиологических, иммуноферментных и статистических методов исследования и оригинальности совершенствования оценки нарушения микробного пейзажа кишечника, результаты сопоставлены с международным и местным опытом, заключение основано на подтверждении полученные результаты компетентными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что рост и развитие детей, пораженных ВИЧ-инфекцией, особенности микробиологического пейзажа их кишечника в результате изменений иммунной системы, уточнения вирусной нагрузки оценка, а также создание научно-теоретических основ эффективности ранней диагностики и лечения заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том,

что применение пробиотиков, содержащих Saccharomyces Boulardii, у больных ВИЧ-инфекцией для коррекции дисбактериоза толстой кишки, показателей клеточного иммунитета и вирусной нагрузки объясняется восстановлением нормального количества кишечной микрофлоры больных, снижение осложнений заболевания и экономических затрат.

**Внедрение результатов исследований.**

Согласно заключению №03/153 от 03 января 2024 года Экспертного совета при Ташкентском педиатрическом медицинском институте:

первая научная новизна: микрофлора кишечника реагирует на изменения иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных детей и реагирует до появления клинических последствий заболеваний микросреды. Учитывая полученные данные, микрофлора способна влиять на изменение иммунного состояния, вызванное ВИЧ, и реагировать раньше любых клинических последствий появления микроэкологических заболеваний, приступать к коррекции микрофлоры необходимо до появления устойчивых патоценозов. 2 и 4 стадии заболевания. Приказ №34 от 25.05.2021 и Исполнительный отчет №24 от 25 мая 2021 года по Центру по борьбе со СПИД Республики Каракалпакстан и Исполнительный отчет №18 Центра по борьбе со СПИД Кашкадарьинской области от 27 мая 2021 года и 27.05.2021 введено в действие приказом № 21 Исследование микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных детей способствует улучшению показателей клеточного иммунитета и снижению вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных детей, улучшению качества их жизни. Экономическая эффективность внедрения оценки микрофлоры кишечника у ВИЧ-инфицированных детей позволяет оптимизировать ведение больных, предотвратить развитие дисбиотических заболеваний, предотвратить инвалидизацию больных, снизить экономические затраты на каждого больного на 1 408 000 сумов. Выводы: введение оценки микрофлоры кишечника ВИЧ и микробный пейзаж кишечника. Заключение: внедрение оценки микрофлоры кишечника оптимизирует ведение пациентов с ВИЧ и нарушениями микробного пейзажа кишечника, предупреждает развитие дисбиотических заболеваний, снижает инвалидность больных и, соответственно, снижает социальную и финансовую значимость патологии. В другие учреждения здравоохранения направлено письмо №03/1074 от 19 мая 2021 года Ташкентского педиатрического медицинского института относительно расширения использования научных инноваций: «Клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей и нарушения микробного пейзажа кишечника»;

вторая научная новизна: впервые. было изучено содержание глутаматдегидрогеназы в кале и установлено, что высокие уровни зависят от стадии данной патологии. Исследование показало достоверную эффективность комплексных методов диагностики в диагностике нарушений микробного пейзажа кишечника у ВИЧ-инфицированных детей, в том числе иммуноферментного анализа кала на определение глутаматдегидрогеназы для подтверждения Clostridium difficile. Приказ №34 от 25.05.2021 и Исполнительный отчет №24 от 25 мая 2021 года по Центру по борьбе со СПИД

Республики Каракалпакстан и Исполнительный отчет №18 от 27 мая 2021 года Центра по борьбе со СПИДом СПИД Кашкадарьинской области и от 27.05.2021 г. Внедрен в действие Приказом №21. Токсигенность C. difficile помогает улучшить клиническое течение ВИЧ и определить адекватную тактику лечения, способствующую улучшению качества жизни детей, страдающих этой патологией. Рекомендованы к внедрению оптимизированные методы диагностики, в том числе определение глутаматдегидрогеназы для подтверждения наличия C. difficile. C. difficile увеличил экономическую эффективность на 1 312 333 сума на одного ВИЧ-инфицированного ребенка ежегодно и отсрочил наступление инвалидности как минимум в 2 раза. Заключение: эффективность комплексных методов диагностики в диагностике нарушений микробного пейзажа кишечника у ВИЧ-инфицированных детей, в том числе S. difficile ИФА кала для определения глутаматдегидрогеназы. В другие учреждения здравоохранения направлено письмо №03/1074 от 19 мая 2021 года Ташкентского педиатрического медицинского института относительно расширения использования научных инноваций: «Клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей и нарушения микробного пейзажа кишечника»;

третья научная новизна: доказана эффективность курса пробиотиков, содержащих Saccharomyces boulardii, у пациентов с ВИЧ-инфекцией для коррекции дисбактериоза толстой кишки, показателей клеточного иммунитета и вирусной нагрузки. Разработанный способ лечения ВИЧ-инфицированных детей привел к увеличению в 1,5 раза количества пациентов с низким риском осложнений, а также улучшению качества их жизни и снижению инвалидности. Приказ №34 от 25.05.2021 и Исполнительный отчет №24 от 25 мая 2021 года по Центру по борьбе со СПИД Республики Каракалпакстан и Исполнительный отчет №18 от 27 мая 2021 года Центра по борьбе со СПИДом СПИД Кашкадарьинской области и от 27.05.2021 г. внедрен в действие приказом №21. Количество детей с наименьшими затратами социальной эффективности и риском развития осложнений ВИЧ увеличилось в 1,5 раза, уровень их социальной активности увеличился в 1,6 раза. Экономическая эффективность внедрения курса применения пробиотика Saccharomyces boulardii для коррекции дисбиоза толстой кишки у ВИЧ-инфицированных больных позволит оптимизировать ведение пациентов, предотвратить развитие дисбиотических заболеваний, предотвратить инвалидизацию пациентов, снизить экономические затраты. увеличилась на 1 408 000 сумов. Заключение: Экономическая эффективность достигается за счет сокращения продолжительности основных клинических проявлений у ВИЧ-инфицированных детей в 1,4 раза, повышения экономической эффективности на 1 312 333 сумов на одного ребенка в год и отсрочки наступления инвалидности в 2 раза. Письмо Ташкентского педиатрического медицинского института было отправлено в другие учреждения здравоохранения от 19 мая 2021 года № 03/1074 о внедрении научной новизны: «Клинико-лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции у детей и нарушения микробного пейзажа в кишечнике»

**Апробация результатов исследования.** Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены на 3 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 7 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 4 в республиканских и 9 в зарубежных изданиях, 1 методическая рекомендация.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во «**Введении»** охарактеризована актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования. Цель и задачи исследования, направлены на изучение клинико-лабораторных особенностей течения ВИЧ с нарушениями микробного пейзажа кишечника у детей, направленны на изучение корреляционных взаимосвязей между лабораторными показателями и на коррекцию комплексной терапии при ВИЧ инфекции с нарушениями микробного пейзажа толстого кишечника у детей. Излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современная интерпретация оценки клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей и нарушений микробного пейзажа в кишечнике**» анализируется зарубежная и отечественная литература по этой медицинской проблеме.В обзоре приведены исчерпывающие научно-практические сведения и проведен анализ по проблемам клинико-лабораторных особенностей течения ВИЧ инфекции с нарушениями микробного пейзажа кишечника у детей, современным методам диагностики дисбиотических нарушений, понятиям о нормальном микробиоценозе организма человека, методам коррекции дисбиотических нарушений.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки клинико-лабораторных особенностей ВИЧ-инфекции у детей и нарушений микробного пейзажа кишечника»** описаны материалы и методы исследования. В связи с разработанным дизайном исследования были изучены гендерные особенности, клинические и лабораторные характеристики, жалобы, симптомы дисбиотических расстройств и степени тяжести дисбиотических расстройств.

Для решения поставленных задач и выполнения настоящей работы были проведены комплексные клинико-лабораторные наблюдения 148 пациентов с клинической стадией 2-4 ВИЧ- инфекции, состоящих на диспансерном учете Республиканском центре по борьбе со СПИДом в течение 3-7 лет с момента выявления заболевания. (стадии ВИЧ инфекции определялись по «Протоколам ВОЗ по лечению и предупреждению ВИЧ/СПИД»)

У всех пациентов диагноз ВИЧ-инфекции был установлен на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител к ВИЧ в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) и в реакции иммунного блотинга (ИБ).

Перед началом обследования у родителей или опекунов пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Все включенные участники проходили исследование в соответствии с Хельсинкской декларацией биомедицинской этики; устное согласие было получено после надлежащей ориентации участников в отношении целей исследования, конфиденциальности данных и влияния исследования. Исследователи подчеркнули, что участие в исследовании было полностью

добровольным и полностью конфиденциальным.

Критерии включения в исследование: дети с ВИЧ-инфекцией 2-4 стадией, возраст от 2 до 18 лет, получение специфической антиретровирусной терапии.

Критериями исключения явились: отказ родителей или опекунов пациентов от участия на любом этапе исследования, наличие кишечных инфекционных заболеваний в течение последних 3 месяцев, туберкулез, возраст до 1,5 лет (18 месяцев), несоблюдение приверженности к АРВ терапии, острые соматические заболевания и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации.

При обследовании пациентов применялись общемэдицинские и специальные виды исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ- инфекцией:

1. Общеклинические;
2. Клинико-лабораторные методы;
3. Бактериологическое исследование кала по методу Грачевой;
4. ИФА фекалий: определение глутамат дегидрогеназы;
5. Иммунологические методы исследования: показатели клеточного иммунитета CD4+, CD8+, ИРИ.

Применяли иммунологические методы исследования, необходимые в обследовании больных ВИЧ-инфекцией - определяли количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов в крови (метод проточной цитофлуориметрии по одноплатформенной технологии на проточном цитофлюориметре Navios (Beckman Coulter, США); вирусную нагрузку РНК ВИЧ-1 определяли тест системой Kit HIV-1CAP/CT ROCH чувствительность 20-1,0$E^8$ копий/мл крови. Кроме того, проводили биохимические исследования, клинические анализы крови и мочи.

В ходе лечения в стационаре специальное обследование больных проводили в динамике госпитализации: в первые дни госпитализации (I анализ) и через 7-10 дней (II анализ). У больных проводили сбор биологического материала (цельная кровь, фекалии) для исследования. Всем пациентам рекомендовалось соблюдение диеты, ограничение стрессовых ситуаций, удлинение часов отдыха, сна и пребывания на свежем воздухе.

В одну основную группу вошло 60 пациентов, получающих специфическую антиретровирусную терапию и препараты содержащие Saccharomyces Boulardii, в которой было проведено сопоставление микробного пейзажа кишечника, стадии ВИЧ-инфекции, состояния клеточного иммунитета, а также в динамике подробно изучалось влияние препаратов содержащих Saccharomyces Boulardii на показатели микробного пейзажа толстого кишечника и иммунные клетки (СД4+, СД8+). Вторую группу составили 57 пациентов, получавших только специфическую антиретровирусную терапию, с которыми проводилось сопоставление влияния курса препаратов, содержащих Saccharomyces Boulardii на показатели (микробиоценоз кишечника, иммунные клетки) и вирусную нагрузку. У пациентов обеих групп учитывалась также выраженность нарушений

микробного пейзажа кишечника. А также 31 пациент группа сравнения с ВИЧ но без нарушений микробного пейзажа кишечника. Основная и группа сравнения пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям ВИЧ-инфекции, путям передачи, социальному статусу.

При распределении по возрастному составу согласно градации детского возраста по ВОЗ 83 (56,1%) составили дети младшего школьного возраста, 24 (16,2%) подросткового возраста, 23 (15,5%) дошкольного возраста и 18 (12,2%) пациенты раннего детского возраста.

На рисунке 1 представлено разделение пациентов по гендерному признаку, из 148 пациентов – 113 (76,4%) мальчики и 35 (23,6%) девочки.

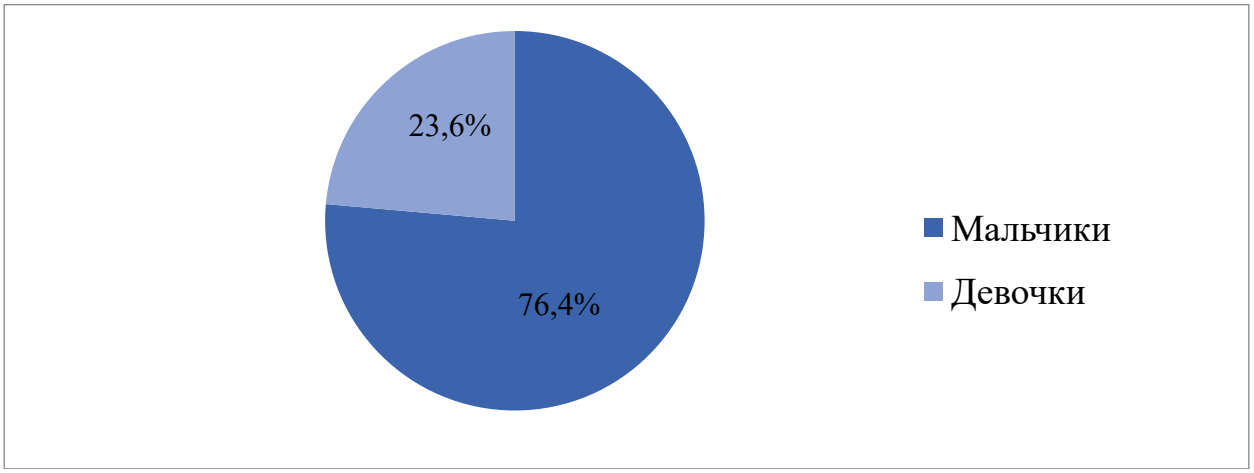



**Рис.1 Разделение пациентов по гендерному признаку.**

Данный дисбаланс по гендерному признаку наблюдался на момент исследования и не связан с течением основного заболевания.

Далее при опросе родителей и опекунов выяснялась организованность контингента пациентов, данные по организованности представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Организованность контингента пациентов**

| Организованность | n=148 | |
|---|---|---|
| | абс. | % |
| Посещение детского дошкольного учреждения | 11 | 7,4 |
| Учащиеся общеобразовательной школы | 99 | 66,9 |
| Воспитание в условиях домов «Мехрибонлик» | 23 | 15,5 |
| Не организованы | 15 | 10,1 |

Стадии ВИЧ классифицировали согласно рекомендациям ВОЗ (http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2017/02/WHO-Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf) При распределении пациентов по стадиям ВИЧ инфекции было выявлено следующее у 121 (81,7%) пациентов был выставлен диагноз 3 клиническая стадия, у 17 (11,5%) 2 клиническая стадия и 10 (6,8%) 4 клиническая стадия. Распределение по стадиям ВИЧ инфекции представлено

на рисунке 2.

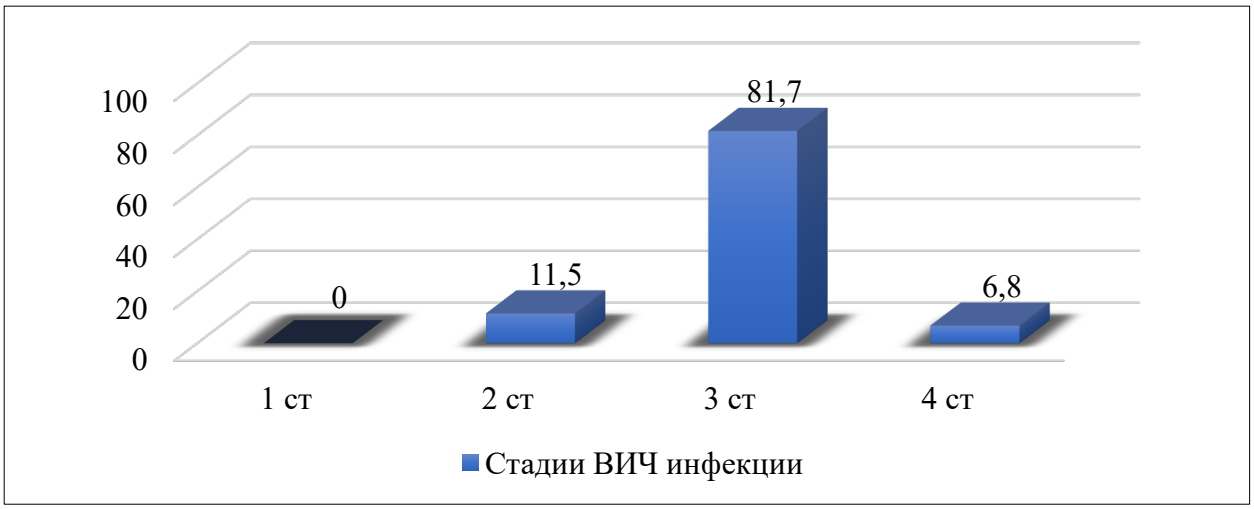



**Рис.2 Распределение пациентов по стадиям ВИЧ инфекции**

При изучении степеней нарушения микробного пейзажа кишечника контингент пациентов распределился следующим образом, микробный пейзаж кишечника был нарушен у 117 (79,1%) пациентов и это подтверждено лабораторно. В 20,9% случаях (31 ребенок) нарушения микробиоценоза кишечника не выявлено.

Дисбиоз первой степени был выявлен в 9,5% случаев, что составляет 14 человек, 2-я степень отмечалась в 50,7% случаев, что составляет 75 человек, в то время как третья степень была зарегистрирована в 18,9% случаев, что составляет 28 человек.

Уровень дисбиоза у лиц с наличием вируса иммунодефицита человека представлен на рисунке 3.

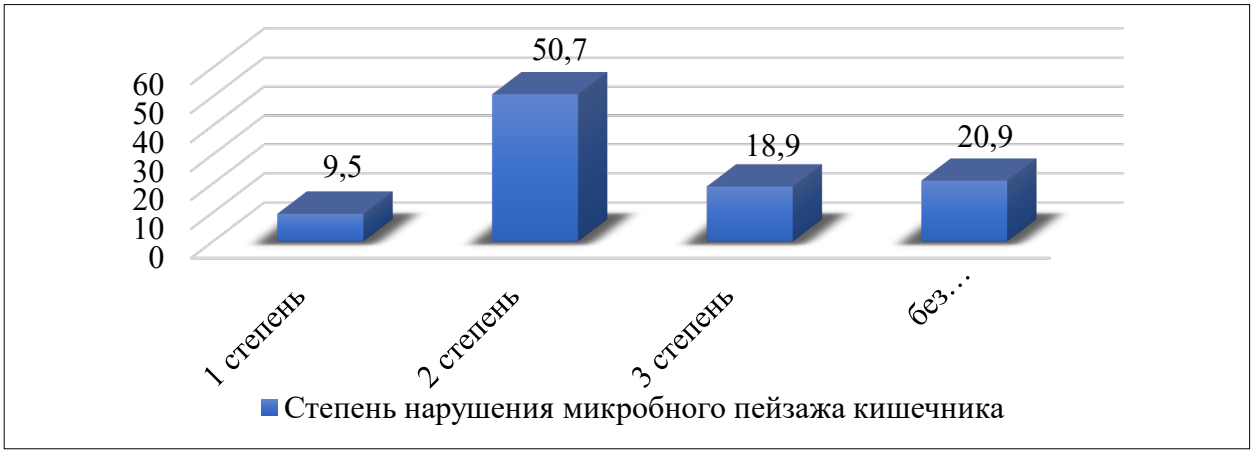



**Рис. 3 Степени нарушения микробного пейзажа кишечника у детей с ВИЧ инфекцией (%)**

Комплекс клинических и лабораторных методик исследования подобран с учетом целей и задаче данного исследования.

В третьей главе диссертации **«Клинико-лабораторная характеристика пациентов с нарушениями микробного пейзажа**

**кишечника и ВИЧ инфекцией**» приводятся результаты собственных исследований. Данная глава разделена на 4 подглавы. В подглаве 3.1 приводится оценка микробного пейзажа кишечника у ВИЧ инфицированных детей.

В результате нами было установлено, что 2 стадия ВИЧ регистрировалась у 17 детей, 3 стадия – у 121 детей, 4 стадия – у 10 детей. Длительность течения ВИЧ в среднем составила 3,6±0,64 лет. Все дети получали антиретровирусную терапию.

Далее проводился бак. посев фекалий, сравнивая, нормальные показатели микрофлоры кишечника с кишечным пейзажем ВИЧ-инфицированных, можно сделать вывод что в норме почти 50% биомассы пристеночной микрофлоры составляют актиномицеты, занимающие, как известно, промежуточное положение между бактериями и грибами. Около 25% микробной флоры представлено аэробными кокками (стафилококки, стрептококки, энтерококки и коринеформные бактерии). Число бифидо- и лактобацилл колеблется в пределах от 20 до 30%. Другие анаэробы (пептострептококки, бактероиды, клостридии, пропионобактерии) составляет около 10% в тонкой и до 20% в толстой кишке. На долю энтеробактерий приходится 1% от суммарной микрофлоры слизистой оболочки.

**Таблица 2**

**Состав микрофлоры в разных отделах кишечника и в фекалиях у детей с ВИЧ (n=138)**

| Бактерии рода | Число лиц (%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $10$-$10^2$ | | $10^3$-$10^4$ | | $10^5$-$10^6$ | | $10^7$ | | $10^7$< | |
| ЭПЭ | 11 | 8,0 | 22 | 15,9 | 3 | 2,2 | 12 | 8,7 | 1 | 0,7 |
| ЭТЭ | 2 | 1,4 | 3 | 2,2 | 4 | 2,9 | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 |
| ЭГЭ | 3 | 2,2 | 6 | 4,3 | 0 | 0,0 | 1 | 0,7 | 6 | 4,3 |
| Лактобактерии | 1 | 0,7 | 25 | 18,1 | 64 | 46,4 | 4 | 2,9 | 0 | 0,0 |
| Бифидобактерии | 9 | 6,5 | 18 | 13,0 | 26 | 18,8 | 34 | 24,6 | 1 | 0,7 |
| Золотисный стафилококк | 1 | 0,7 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Стрептококки | 1 | 0,7 | 2 | 1,4 | 5 | 3,6 | 2 | 1,4 | 0 | 0,0 |
| Клебсиеллы | 21 | 15,2 | 11 | 8,0 | 2 | 1,4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Грибы рода Candida | 7 | 5,1 | 10 | 7,2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |

На фоне количественного дисбаланса микрофлоры кишечника выявились значительные изменения ее качественного состава, которые характеризовались снижением ферментативной активности кишечной палочки, культуральными изменениями, увеличением количества представителей условно-патогенной микрофлоры. У 12 (20%) пациентов выявлены эшерихии с гемолитической активностью, у половины больных они имели довольно высокое удельное содержание - вплоть до $10^7$ и >$10^7$ КОЕ/г. У

3 (5%) больных были обнаружены лактозо негативные эшерихии в количестве $10^5$ КОЕ/г со слабовыраженными ферментативными свойствами.

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией были выявлены нарушения микробного пейзажа кишечника со снижением облигатной микрофлоры, изменением ее качественного состава и активным размножением условно-патогенной микрофлоры.

На основании полученных результатов микробиологического исследования нами была установлена степень тяжести дисбиоза в зависимости от стадии ВИЧ, полученные данные представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

**Распределение детей с ВИЧ в зависимости от степени тяжести дисбиоза**

| Степень дисбиоза | Стадии ВИЧ (n=148) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 стадия (n=17) | | 3 стадия (n=121) | | 4 стадия (n=10) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| I (n=14) | 2 | 11,8 | 11 | 9,1 | 1 | 10,0 |
| II (n=75) | 6 | 35,3 | 64 | 52,9 | 5 | 50,0 |
| III (n=28) | 5 | 29,4 | 20 | 16,5 | 3 | 30,0 |
| норма (n=31) | 4 | 23,5 | 26 | 21,5 | 1 | 10,0 |

Как видно из представленных данных у детей с ВИЧ инфекцией в большей половине случаев регистрируется II и III степень дисбиоза. Изменения кишечной микрофлоры в целом характеризовались снижением числа индигенных бактерий и ростом титров условно-патогенных микроорганизмов.

Действительно, в 4 стадии ВИЧ-инфекции у детей на фоне дефицита бифидобактерий регистрировали рост частоты колонизации эшерихиями с измененными биологическими свойствами, количественный уровень которых в среднем составлял 8 (6; 9) lg КОЕ/г. Типичную кишечную палочку также выделяли с превышающими возрастные значения нормы титрами. Характерным было увеличение в 4 раза частоты колонизации слизистой грибами Candida.

Таким образом, изменения кишечного микробиоценоза специфичны на каждой стадии ВИЧ-инфекции, что необходимо учитывать при коррекции. В целом, мероприятия должны быть направлены на восстановление количественного содержания индигенной микрофлоры - в первую очередь, бифидобактерий - и снижение содержания условно-патогенных энтеробактерий, а также грибов рода Candida.

Для изучения клинических особенностей течения ВИЧ у детей в зависимости от стадии дисбиоза нами проведен анализ клинических и лабораторных данных. В связи с чем были созданы 4 группы детей в зависмости от стадии дисбиоза. В результате обследования детей с ВИЧ нами было установлено, что 1 стадия дисбиоза кишечника регистрировалась у 14 детей (1 группа), 2 стадия у 75 детей (2 группа), 3 стадия – у 28 (3 группа) и 4 группа – дети с ВИЧ без нарушения микробиоцинозного пейзажа толстого кишечника.

При наличии дисбиоза наиболее чаще отмечалась 3 стадия ВИЧ у детей. Однако хочется отметить, что достоверно реже 2 стадия ВИЧ регистрировалась при 2 степени дисбиоза (табл. 4)

**Таблица 4.**

**Распределение детей в зависимости от стадии ВИЧ и степени дисбиоза**

| Стадии ВИЧ | Степень дисбиоза (n=148) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | I (n=14) | | II (n=75) | | III (n=28) | | норма (n=31) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 2 стадия (n=17) | 2 | 14,3 | 6 | 8,0* | 5 | 17,9 | 4 | 12,9 |
| 3 стадия (n=121) | 11 | 78,6 | 64 | 85,3 | 20 | 71,4 | 26 | 83,9 |
| 4 стадия (n=10) | 1 | 7,1* | 5 | 6,7* | 3 | 10,7* | 1 | 3,2 |

Примечание: * - достоверность данных к показателям группы детей с нормальной флорой микробиоциноза.

4 стадия ВИЧ достоверно чаще регистрировалась при 3 степени дисбиоза (10,7%), тогда как при нормативных показателях микробиоциноза толстого кишечника данная стадия ВИЧ отмечалась почти в 3 раза реже и составила – 3,2% (P<0,05).

Как видно из представленных данных утяжеление степени дисбиоза имеет тенденцию к зависимости от тяжести клинического течения ВИЧ у детей.

Одним из ключевых моментов оценки функционирования организма ребенка является физическое развитие. Наиболее достоверным показателем в гармоничном развитии детей является индекс массы тела (ИМТ).

Изучение физического развития детей в зависмости от степени дисбиоза и стадии ВИЧ показало, что прогрессирование ВИЧ способствует развитию грубых нарушений физического развития. Относительно показателей отклонений от стандартов ВОЗ нами установлено, что среди детей с ВИЧ в 44,2% случаев (61 из 138 детей) встречаются нормальные показатели ИМТ (табл. 5).

**Таблица 5**

**Процент обследованных детей с ВИЧ по соответствию их ИМТ к возрасту по стандартным отклонениям ВОЗ (n=148)**

| Показатели | Стадии ВИЧ (n=148) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 стадия (n=17) | | 3 стадия (n=121) | | 4 стадия (n=10) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| СО3- | 1 | 5,9 | 18 | 14,9* | 2 | 20** |
| СО2- | 3 | 17,6 | 34 | 28,1 | 4 | 40* |
| СО1- | 2 | 11,8 | 21 | 17,4 | 2 | 20 |
| Мед | 7 | 41,2 | 33 | 27,3 | 2 | 20 |
| СО1+ | 4 | 23,5 | 15 | 12,4* | 0 | 0 |
| СО2+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| СО3+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание: * - достоверность данных к группе детей со 2 стадией ВИЧ (* - P<0,05); ** - достоверность данных к группе детей с 3 стадией ВИЧ (** - P<0,05).

Тесная взаимосвязь физического развития ребенка и прогрессирования заболевания носит двусторонний характер: ВИЧ-инфекция изменяет нутритивный статус ребенка в результате нарушений всасывания, повышенной потребности в питательных веществах и нарушений метаболизма, особенно на фоне оппортунистических и прочих инфекций, а дефицит питательных веществ, в свою очередь, приводит к прогрессированию заболевания.

При разделении детей в зависимости от репликативной активности ВИЧ выявлено, что высокая ВН сопряжена с высокой частотой персистирующей диареи, тяжелого истощения и ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатии (табл. 6).

**Таблица 6**

**Клинические проявления заболевания в зависимости от репликативной активности ВИЧ**

| **Признаки** | **ВН ≤ 100 000 коп/мл (n=32)** | **ВН > 100 000 коп/мл (n=116)** | **p** | **Отношение шансов (95% ДИ)** |
|---|---|---|---|---|
| Персистирующая диарея | 38,1±11,13 | 76,0±8,9 | <0,01 | 5,15 (1,44-18,38) |
| Тяжелое истощение | 4,76±4,88 | 32,0±9,72 | <0,05 | 9,41 (1,07-83,0) |
| ВИЧ-ассоциированная кардиомиопатия | 9,52±6,73 | 44,0±10,34 | <0,01 | 7,46 (1,42-39,13) |

Из 148 детей с ВИЧ, у 125 из них (что составляет 84,5%) наблюдались клинические проявления умеренных нарушений функций желудочно-кишечного тракта. Эти симптомы включали периодические боли в животе (2-3 раза в сутки), жидкий стул (от 2 до 5 раз в сутки), запоры (продолжительностью 3-4 суток), метеоризм и тошноту.

Клинические симптомы нарушений микробного состава кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлены на диаграмме 4.

Среди 148 пациентов: 83 (56,1%) испытывали периодические боли в животе, 90 (60,8%) страдали от метеоризма, 122 (82,4%) имели жидкий стул, 18 (12,2%) сталкивались с запорами, 52 (35,1%) отмечали темный цвет кала, 72 (48,6%) сообщали о гнилостном запахе кала.

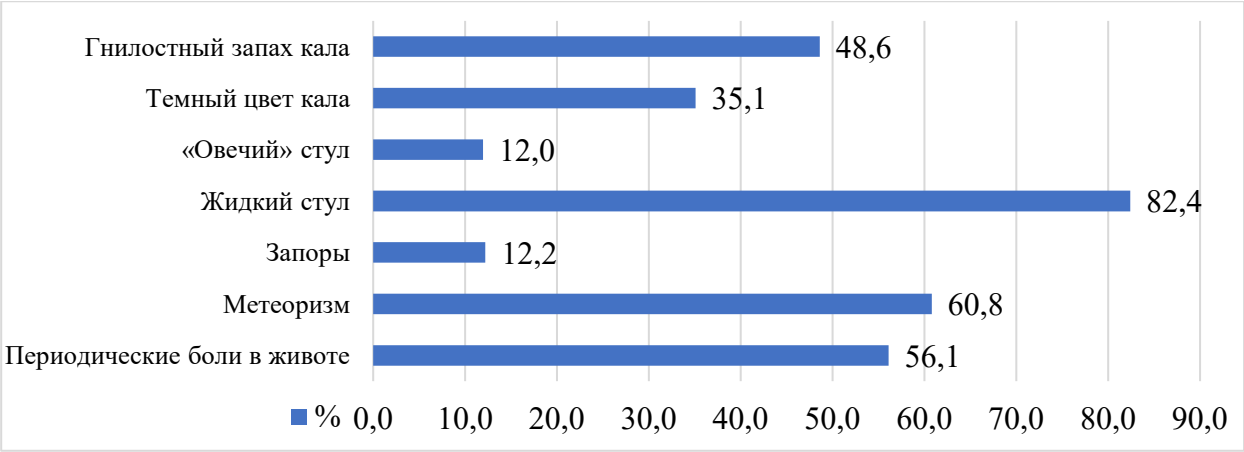



**Рис. 4. Клинические симптомы нарушений микробного пейзажа кишечника у пациентов с ВИЧ- инфекцией (n=148).**

На дальнейшем этапе нами проведен анализ влияние вирусной нагрузки на тяжесть течения дисбиоза у детей с ВИЧ инфекцией. Так низкая репликация активности вируса установлена у 32 детей, что составило – 21,6%, тогда как высокая репликация вируса установлена в 78,4% случаях. Разделение детей по вирусной нагрузки показало, что высокая репликативная активность вируса также оказывала негативное влияние на степень дисбиоза, полученные данные представлены в таблице 7.

**Таблица 7**

**Показатели тяжести дисбиоза в зависимости от репликативной активности вируса (n=148)**

| Степень дисбиоза | ≤100 000 коп/мл (n=32) | | > 100 000 коп/мл (n=116) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| I (n=14) | 10 | 31,2 | 4 | 3,4** |
| II (n=75) | 12 | 37,5 | 63 | 54,3* |
| III (n=28) | 3 | 9,4 | 25 | 21,6** |
| Норма (n=31) | 7 | 21,9 | 24 | 20,7 |

Примечание: * - достоверность между группами (* - P<0,05; ** - P<0,01).

Отмечена тесная зависимость показателя от уровня вирусной нагрузки – у детей с высокой репликативной активностью ВИЧ доля CD4+лимфоцитов составила 9,65±2,12, в то время как у детей, контролирующих размножение вируса, она достигала уровня 24,27±3,93 (p≤0,01) (табл. 8).

**Таблица 8**

**Иммунологические параметры детей с ВИЧ в зависимости от репликативной активности ВИЧ**

| Показатели | Здоровые дети (n=18) | Вирусная нагрузка | |
|---|---|---|---|
| | | До 100000 (n=32) | Выше 100000 (n=116) |
| CD4+, % | 32,71±0,69 | 22,88±1,16*** | 19,67±1,09*** ^ |
| CD4+, кл/мкл | 867,01±44,31 | 536,50±67,99*** | 495,47±109,13** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CD8+, % | 24,21±0,60 | 28,00±1,13** | 32,33±1,50*** ^ |
| CD8+, кл/мкл | 649,90±40,57 | 659,38±78,89 | 798,27±168,08 |
| ИРИ (CD4/CD8) | 1,37±0,04 | 0,82±0,03*** | 0,61±0,04***^^^ |

Примечание: * - достоверность различий с контрольной группой, * - p≤0,05, ** - p≤0,01, *** - p≤0,001; ^ - достоверность различий между исследуемыми группами детей. ^ - p≤0,05, ^^ - p≤0,01, ^^^ - p≤0,001.

Отмечена зависимость уровня вирусной нагрузки от тяжести иммунодефицита – показатели вирусной нагрузки у детей с незначительным иммунодефицитом достигали 1238234,46±1204174,62 коп/мл, умеренным – 13511365,4±12237342,43 коп/мл (p≤0,05 по сравнению с незначительным), выраженным - 558932,22±286875,68 коп/мл, тяжелым - 6974785,2±3568922,51 коп/мл (p<0,001 по сравнению с незначительным и p<0,05 по сравнению с выраженным).

При изучении корреляционных взаимосвязей между степенью нарушения микробного пейзажа кишечника и вирусной нагрузкой были выявлены следующие закономерности, чем глубже были дисбиотические нарушения у данного контингента пациентов, тем выше была вирусная нагрузка, данная взаимосвязь определялась при помощи коэффициента К (рис. 5).

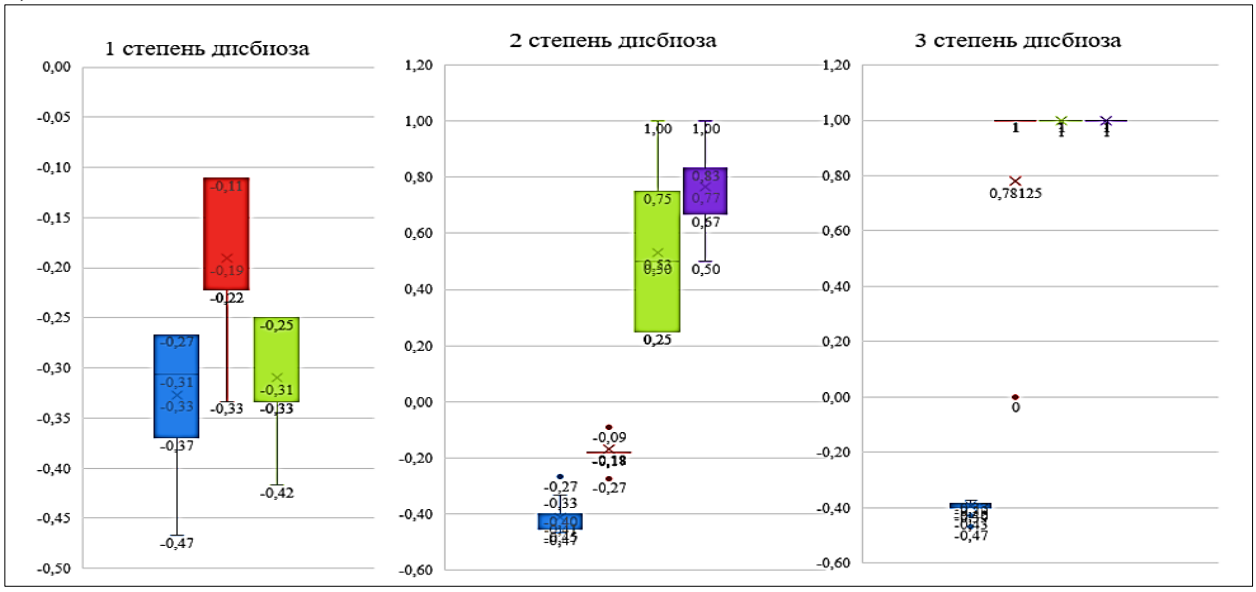



**Рис. 5. Корреляционные взаимосвязи с показателями вирусной нагрузки у детей с ВИЧ в зависимости от степени дисбиоза.**

Таким образом, низкое содержание CD4-лимфоцитов, высокие показатели вирусной нагрузки ассоциированы с большей выраженностью дисбиотических изменений микрофлоры кишечника у детей с ВИЧ.

При изучении содержания ГДГ у детей с ВИЧ нами было установлено, что средние показатели у здоровых детей составляют 3,95±0,2, тогда как у детей с ВИЧ они повышаются в 1,7 раз и составляют в среднем – 6,53±0,3 (P<0,01).

Качественный анализ содержания ГДГ фекалий показал, что у детей с ВИЧ в 83,8% случаях (124 из 148 больных) установлено превышение

показателей референтных значений. Полученные данные представлены в таблице 9.

**Таблица 9.**

**Качественный анализ ГДГ в фекалиях у детей с ВИЧ**

| Степень дисбиоза | Содержание ГДГ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2,3-5,6 (норма) | | 5,7-8,4 (повышение в 1,5 раза - умеренное) | | 8,5 и выше (высокие показатели) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| **Степень дисбиоза** | | | | | | |
| I (n=14) | 11 | 78,6 | 3 | 21,4 | 0 | 0,0 |
| II (n=75) | 8 | 10,7 | 62 | 82,7 | 5 | 6,7 |
| III (n=28) | 0 | 0,0 | 18 | 64,3 | 10 | 35,7 |
| норма (n=31) | 31 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Всего | 50 | 33,8 | 83 | 56,1 | 15 | 10,1 |
| **Стадии ВИЧ** | | | | | | |
| 2 стадия (n=17) | 10 | 58,8 | 7 | 41,2 | 0 | 0,0 |
| 3 стадия (n=121) | 40 | 33,1 | 74 | 61,2 | 7 | 5,8 |
| 4 стадия (n=10) | 0 | 0,0 | 2 | 20,0 | 8 | 80,0 |
| Всего | 50 | 33,8 | 83 | 56,1 | 15 | 10,1 |

Как видно из представленных данных содержание ГДГ в фекалиях у детей с ВИЧ зависело не только от стадии заболевания, но также и от степени дисбиоза. Так показатели ГДГ в пределах нормы отмечались в большинстве случаев при 1 и 2 степени дисбиоза (78,6% и 10,7% соответственно), тогда как при 3 степени дисбиоза ни в одном случае не было зарегистрировано нормативных значений данного показателя.

В IV главе «Оптимизация терапии ВИЧ с нарушениями микробного пейзажа кишечника у детей» изучается коррекция комплексной терапии при ВИЧ инфекции у детей с учетом нарушений микробного пейзажа кишечника.

Нами было проанализировано лечение детей с ВИЧ с учетом соблюдения диеты и назначения пробиотиков. Как указано выше, дисбиоз был установлен у 117 детей с ВИЧ, среди них у 14 детей дисбиоз 1 степени, у 75 – 2 степени и у 28 – 3 степени. Анализируя влияние длительности ВИЧ на развитие дисбиоза нами установлено, что у детей с 1 степенью дисбиоза длительность данной патологии составляла 4,8±0,3 года, при 2 степени – 7,3±0,4 года, тогда как при 3 степени – 11,6±0,5 лет (рис. 6).

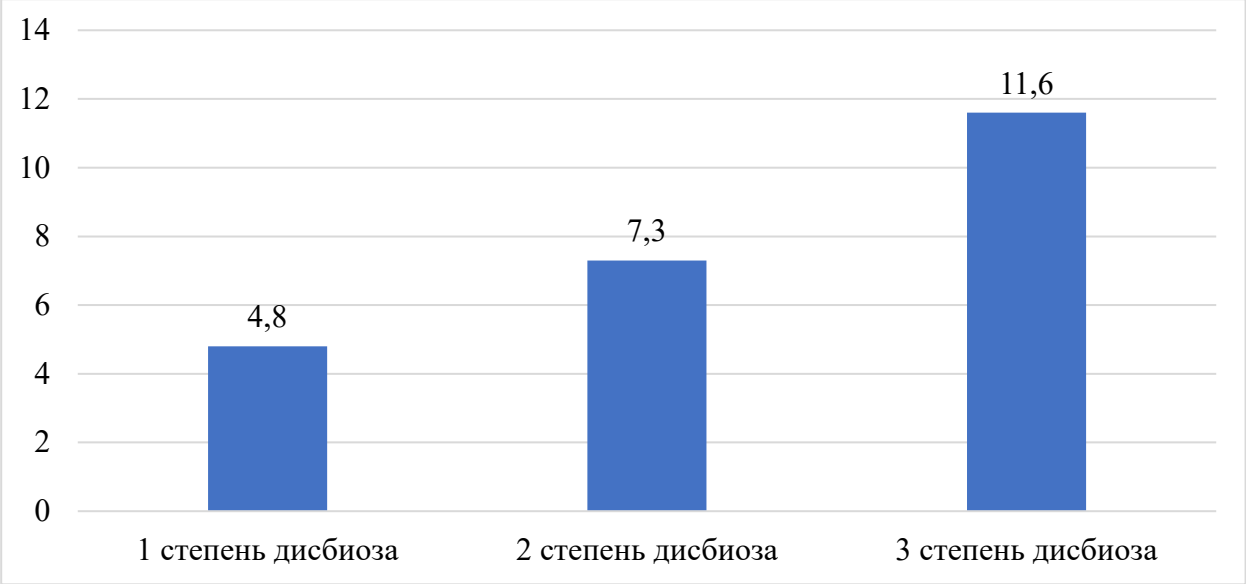



**Рис. 6. Средние показатели длительности ВИЧ в зависимости от степени дисбиоза (лет)**

Как видно из приведенных данных развитие дисбиоз зависит от длительности ВИЧ, то есть чем длительнее протекает заболевание тем тяжелее степень дисбиоза ($\chi 2=12,856$; $p<0,01$).

В ходе лечения в стационаре специальное обследование больных проводили в динамике госпитализации: в первые дни госпитализации (I анализ) и через 7-10 дней (II анализ). У больных проводили сбор биологического материала (цельная кровь, фекалии) для исследования. Всем пациентам рекомендовалось соблюдение диеты, ограничение стрессовых ситуаций, удлинение часов отдыха, сна и пребывания на свежем воздухе.

В одну основную группу вошло 60 пациентов, получающих специфическую антиретровирусную терапию и препараты содержащие Saccharomyces Boulardii, в которой было проведено сопоставление микробного пейзажа кишечника, стадии ВИЧ-инфекции, состояния клеточного иммунитета, а также в динамике подробно изучалось влияние препаратов содержащих Saccharomyces Boulardii на показатели микробного пейзажа толстого кишечника и иммунные клетки (СД4+, СД8+).

После курса терапии энтеролом у пациентов отмечено статистически достоверное уменьшение клинических проявлений дисбиоза (табл. 10).

**Таблица 10**

**Динамика клинических симптомов нарушений микробного пейзажа кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией при лечении энтеролом**

| Клинические показатели | До лечения | После лечения | | | Достоверность различий (Р) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Нормализация | Улучшение | Без положительной динамики | |
| Периодические боли в животе | 29 | 23 (79,3%) | 5 (17,4%) | 1 (3,3%) | <0,01 |
| Метеоризм | 23 | 11(47,8%) | 10(43,5%) | 2(8,7%) | <0,05 |
| Запоры | 18 | 8(44,4%) | 7(38,9%) | 3(16,7%) | >0,05 |
| Жидкий стул | 19 | 13(68,4%) | 5(26,3%) | 1(5,3%) | <0,05 |
| «Овечий» стул | 16 | 7(43,7%) | 7(43,7%) | 2(12,6) | >0,05 |
| Темный цвет кала | 17 | 10(5,9%) | 6(35,3%) | 1(5,8%) | <0,05 |
| Гнилостный запах кала | 16 | 9(56,3%) | 7(43,7%) | 0 | <0,05 |

Так, боли в животе исчезли у 23 и значительно уменьшились у 5 больных из 29 (p<0,01), вздутие живота и частое отхождение газов прекратились или стали меньше беспокоить 21 больного (p<0,05), только у двух из 23 человек явления метеоризма не прекратились. В конце срока наблюдения жидкий стул был отмечен всего у одного пациента из 19 (p<0,01). Под влиянием пробитика отмечено значительное снижение частоты выделения условно-патогенной микрофлоры (p<0,001). Высокоэффективным препарат был при клебсиеллезных и кандидозных формах дисбиоза. Как видно из представленных данных у детей с ВИЧ в основной группе наблюдается достоверное повышение показателей СД4+ через 3 месяца после курса комплексной терапии с включением препарата энтерол (Р<0,05). В группе сравнения установлена тенденция повышения данного показателя после лечения через 3 месяца. Также свое влияние имело назначение энтерола на показатели вирусной нагрузки, которые через 3 месяца после лечения достоверно снижались. Однако в группе сравнения ВН снижалась, однако достоверных различий от исходных данных не установлено.

Сокращение продолжительности основных клинических проявлений у больных основной группы способствовало уменьшению продолжительности заболевания до 5,3±0,8 дня против 7,4±0,8 дня в группе сравнения (табл. 11).

**Таблица 11**

**Динамика основных клинических проявлений под влиянием терапии**

| Показатели | Сроки нормализации (в днях) | |
|---|---|---|
| | основная группа n=60 | контрольная группа n=57 |
| Улучшение общее состояние больных | 3.6±0,43 | 7,0±0,6* |
| Восстановление характера стула | 5,7±0,4 | 8,6±0,9* |
| Нормализация копрологических показателей | 5,8±0,03 | 9,6±0,7* |

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что препарат «Энтерол» оказывает благоприятное действие, снижая и выраженность диарейного синдрома, и нормализуя копрологические показатели.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований диссертационной работы доктора философии (PhD) на тему «Клинико-лабораторные особенности ВИЧ инфекции с нарушениями микробного пейзажа кишечника у детей» сформулированы следующие выводы:

1. Нарушения микробиоценоза кишечника типичны для детей с ВИЧ-инфекцией на всех стадиях заболевания независимо от наличия оппортунистических инфекций. У 79,1% больных детей происходит снижение удельного веса представителей индигенной микрофлоры, преимущественно бифидобактерий, и увеличение доли микроорганизмов с большим патогенным потенциалом. Дети с 2 и 4 стадией ВИЧ-инфекции являются группой риска по развитию оппортунистических инфекций бактериальной и грибковой этиологии. Это связано с высокой частотой обнаружения и содержанием УПМ в кишечной микробиоте.

2. Низкое содержание CD4-лимфоцитов, высокие показатели вирусной нагрузки ассоциированы с большей выраженностью дисбиотических изменений микрофлоры кишечника у детей с ВИЧ. Корреляционный анализ показал сильную и тесную связь уровня CD4-лимфоцитов со степенью дисбиоза: с 1 стадией ($r=-0,65$, $p<0,05$); с 2 стадией ($r=-0,81$, $p<0,05$); с 3 стадией ($r=-0,93$, $p<0,05$) и у детей без дисбиоза ($r=-0,55$, $p<0,05$).

3. Качественный анализ содержания ГДГ фекалий показал, что у детей с ВИЧ в 83,8% случаях (124 из 148 больных) установлено превышение показателей референтных значений, которое зависело от стадии заболевания. Так при 4 стадии ВИЧ у 80,0% детей отмечаются высокие показатели ГДК их среднее значение составило 9,6±0,3. При 2 и 3 стадиях ВИЧ в большинстве случаях регистрировалось умеренное содержание ГДГ (41,2% и 61,2% соответственно). Также хочется отметить, что при 2 стадии ВИЧ у детей в

58,8% случаях были отмечены нормативные показатели, тогда как при 4 стадии референсные значения не фиксировались.

4. Факторами риска развитие токсигенной C. Difficile является утяжеление клинической стадии ВИЧ на фоне выраженной иммунносупресии и высокой вирусной нагрузкой. В связи с чем присоединение токсигенной C. Difficile будет способствовать утяжелению клинического течения ВИЧ и будет требовать индивидуального подхода к лечению таких больных с включением в комплекс лечения пробиотиков.

5. Коррекция комплексной терапии с применением пробиотика Энтерол способствует более благоприятному клиническому течению болезни у детей (83,7%), снижая и выраженность диарейного синдрома (91,6%), и нормализуя копрологические показатели и уменьшению частоты осложнений (73,2%) по сравнению с группой сравнения. Энтерол также способствовал статистически достоверному снижению вирусной нагрузки.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY, REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC–PRACTICAL MEDICAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**ABDULLAEVA UMIDA UMIDOVNA**

# CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF HIV INFECTION WITH DISTURBANCES IN THE INTESTINAL MICROBIAL LANDSCAPE IN CHILDREN

**14.00.10 - Infectious diseases**

**ABSTRACT OF THE THESIS FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)**

**TASHKENT – 2024**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. №B2020.2PhD/Tib1359**

The dissertation (PhD) has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

| | |
|---|---|
| **Scientific adviser:** | **Kasimov Ilhamjan Asamovich,**<br>doctor of medical sciences, professor |
| **Official opponents:** | **Ibadova Gulnara Alievna**<br>Doctor of Medical Sciences, professor |
| | **Khudaikulova Gulnara Karimovna**<br>Doctor of Medical Sciences, professor |
| **Lead organization:** | **Saint Petersburg State pediatric medical university** |

Defense will take place «____»_____2024 at ___at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25

Dissertation can be reviewed at the information Resource Center of Tashkent Medical Academy (is registered under number No_____) (Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

to "_____" _____2024
(Distribution protocol No. ____ dated "_____" _____ 2024)

**L.N. Tuychiev**
Chairman of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**N.U. Tadjieva**
Scientific secretary of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

**B.M. Tadjiev**
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council for the award of scientific degrees, doctor of medical sciences, docent

## INTRODUCTION (Abstract of Doctor of Philosophy (PhD) thesis)

**The aim of the study** is to determine the clinical and laboratory characteristics of HIV infection in children and disturbances of the microbial landscape in the intestines.

**Research objectives:**

to study the clinical features of the course of HIV with disturbances in the microbial landscape of the large intestine in children;

to study the correlation between the degree of disruption of the intestinal microbial landscape with the viral load and the level of CD4+ cells and the immunoregulatory index in children with HIV infection;

to evaluate the role of C. Difficile in the development of intestinal microbial disorders in children with HIV;

to evaluate the effectiveness of prescribing Saccharomyces boulardii drugs in the complex therapy of HIV infection, taking into account the degree of disruption of the intestinal microbial landscape.

**Implementation of the research results.** According to conclusion No. 03/153 dated January 3, 2024 of the Expert Council at the Tashkent Pediatric Medical Institute:

the first scientific novelty: the intestinal microflora responds to changes in the immune status of HIV-infected children and reacts before the clinical consequences of microenvironmental diseases appear. Taking into account the data obtained, the microflora is able to influence changes in the immune state caused by HIV and respond earlier than any clinical consequences of the appearance of microecological diseases; it is necessary to begin correcting the microflora before the emergence of stable pathocenoses. Stages 2 and 4 of the disease. Order No. 34 of May 25, 2021 and Executive Report No. 24 of May 25, 2021 on the AIDS Center of the Republic of Karakalpakstan and Executive Report No. 18 of the AIDS Center of Kashkadarya Region dated May 27, 2021 and 05.27.2021 put into effect by order No. 21 The study of intestinal microflora in HIV-infected children helps to improve indicators of cellular immunity and reduce the viral load in HIV-infected children, improving their quality of life. The cost-effectiveness of introducing assessment of intestinal microflora in HIV-infected children makes it possible to optimize the management of patients, prevent the development of dysbiotic diseases, prevent disability of patients, and reduce economic costs for each patient by 1,408,000 soums. Conclusions: Introduction of HIV gut microbiota assessment and gut microbial landscape. Conclusion: the introduction of assessment of intestinal microflora optimizes the management of patients with HIV and disorders of the intestinal microbial landscape, prevents the development of dysbiotic diseases, reduces the disability of patients and, accordingly, reduces the social and financial significance of the pathology. Letter No. 03/1074 dated May 19, 2021 from the Tashkent Pediatric Medical Institute was sent to other health care institutions regarding the expansion of the use of scientific innovations: “Clinical and laboratory features of HIV infection in children and disturbances of the microbial landscape in the intestines”;

second scientific innovation: S. in children infected with HIV for the first time. difficile, the content of glutamate dehydrogenase in feces was studied and it was found that high levels depend on the stage of this pathology. The study showed the reliable effectiveness of complex diagnostic methods in diagnosing disorders of the intestinal microbial landscape in HIV-infected children, including stool enzyme immunoassay for the determination of glutamate dehydrogenase to confirm Clostridium difficile. Order No. 34 dated 05/25/2021 and Executive Report No. 24 dated May 25, 2021 on the AIDS Center of the Republic of Karakalpakstan and Executive Report No. 18 dated May 27, 2021 on the AIDS Center of the Kashkadarya region and dated 05/27/2021. Enacted by Order No. 21. The toxigenicity of C. difficile helps to improve the clinical course of HIV and determine adequate treatment tactics that help improve the quality of life of children suffering from this pathology. Optimized diagnostic methods are recommended for implementation, including C. determination of glutamate dehydrogenase to confirm the presence of difficile. C. difficile increased economic efficiency by 1,312,333 soums per HIV-infected child annually and delayed the onset of disability by at least 2 times. Conclusion: the effectiveness of complex diagnostic methods in diagnosing disorders of the intestinal microbial landscape in HIV-infected children, including S. difficile ELISA with feces to determine glutamate dehydrogenase. Letter No. 03/1074 dated May 19, 2021 from the Tashkent Pediatric Medical Institute was sent to other health care institutions regarding the expansion of the use of scientific innovations: “Clinical and laboratory features of HIV infection in children and disturbances of the microbial landscape in the intestines”;

Third scientific innovation: the effectiveness of a course of probiotics containing Saccharomyces boulardii in patients with HIV infection has been proven to correct colon dysbiosis, indicators of cellular immunity and viral load. The developed method for treating HIV-infected children led to a 1.5-fold increase in the number of patients with a low risk of complications, as well as an improvement in their quality of life and a decrease in disability. Order No. 34 dated 05/25/2021 and Executive Report No. 24 dated May 25, 2021 on the AIDS Center of the Republic of Karakalpakstan and Executive Report No. 18 dated May 27, 2021 on the AIDS Center of the Kashkadarya region and dated 05/27/2021. Enacted by Order No. 21. The number of children with the lowest social efficiency costs and the risk of developing HIV complications increased by 1.5 times, and their level of social activity increased by 1.6 times. The cost-effectiveness of introducing a course of using the probiotic Saccharomyces boulardii for the correction of colon dysbiosis in HIV-infected patients will optimize patient management, prevent the development of dysbiotic diseases, prevent patient disability, and reduce economic costs. increased by 1,408,000 soums. Conclusion: Economic efficiency is achieved by reducing the duration of the main clinical manifestations in HIV-infected children by 1.4 times, increasing economic efficiency by 1,312,333 soums per child per year and delaying the onset of disability by 2 times. Letter from the Tashkent Pediatric Medical Institute dated May 19, 2021 No. 03/1074 on the implementation of scientific innovation: “Clinical and laboratory characteristics of HIV infection in children and disturbances of the microbial landscape in the intestines” was sent to

other health care institutions.

**Approbation of the research results.** Approbation of research results. The main provisions set out in the dissertation were presented and reported at 3 scientific and practical conferences, including 2 international conferences.

**Publication of research results**. 18 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 7 journal articles in scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations, of which 4 in republican and 9 in foreign publications, 1 methodological recommendation.

**The structure and scope of the dissertation**. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages.

# ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
# СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
# LIST OF PUBLISHED WORKS

## I бўлим (I часть; Part I)

1. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. Изучение резистентности к антиретровирусным препаратам вируса иммунодефицита человека // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Т., 2017. – Махсус сон.- 2 часть. – С. 6-11 (14.00.00: №15).
2. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайруллина А.Х. Особенности микробиоценоза кишечника у больных с ВИЧ-инфекцией // Инфекция, иммунитет ва фармакология – Т., 2017. – №2. – С. 11-15 (14.00.00: №15).
3. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайруллина А.Х. Роль цитомегаловирусной инфекции в возникновении колитов у пациентов с ВИЧ инфекцией // Uzbek medical journal, 2020, С.131-134 (14.00.00: № 8).
4. Абдуллаева У.У., Хайруллина А.Х., Хаитов З.К. Изучение эффективности пробиотиков в комплексном лечении пациентов с ВИЧ инфекцией и нарушениями микробного пейзажа кишечника у детей // Uzbek medical journal, 2020, С.91-95 (14.00.00: № 8).
5. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайруллина А.Х. Изучение взаимосвязей между стадиями ВИЧ инфекции, степенью нарушения микробного пейзажа кишечника и параметрами клеточного иммунитета // Журнал биомедицины и практики, специальный 2-махсус сон, 5-кисм, 2020, С.566-570 (14.00.00: № 24).
6. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайруллина А.Х. Studying the relationship between the stages of HIV infection, the degree of disturbance of microbial landscape // Журнал биомэдицины и практики, специальный 2-махсус сон, 8-кисм, 2020, С. 1117-1121 (14.00.00: № 24).
7. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Эсауленко Е.В. The effectiveness of probiotics in violation of the intestinal microbial landscape in children with HIV infection // Евразийский вестник педиатрии, 2022, Том 1, выпуск 12, С.2-7 (14.00.00: № 16).

## II бўлим (II часть; Part II)

8. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. Особенности микробного пейзажа кишечника у ВИЧ-инфицированных пациентов // Термиз Давлат университети Ёш олимлар республика илмий-амалий конференцияси материаллар тўплами. – Т., 2017. С.189-191.
9. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайруллина А.Х. Взаимосвязь стадии ВИЧ инфекции со степенью нарушения микробного пейзажа кишечника и параметрами клеточного иммунитета //Science Review 7(7), December 2017 Vol.7, С. 32-34.

10. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. Features of the microbial paysage of the intestine in HIV infected patients // «Инфекция ва дори-дармон резистентлиги» илмий-амалий анжуман материаллари. - Т., 2017 й.

11. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. Микробиоценоз кишечника при вирусном иммунодефиците человека // “Педиатрияда Ёш илмий-тадқиқотчилар” республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Т., 2017 й. 1-бўлим. С. 8-10.

12. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайдарова Ф.О., Юлдашева П.Ж. Investigation of the frequency of opportunistic infections among patients with HIV infection // Science, research, development #12, Belgrade, Serbia, 2018, с.89.

13. Абдуллаева У.У. Особенности микробного пейзажа кишечника у пациентов с ВИЧ инфекцией // 91 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Мечниковские чтения-2018, Санкт-Петербург, с.740.

14. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. Изучение нарушений микробного пейзажа кишечника у пациентов с ВИЧ инфекцией // Научно-практическая конференция с международным участием “Современные подходы к профилактике инфекций, связанных со здравоохранением”, Ташкент 29-30 ноября 2018 г., с.35.

15. Абдуллаева У.У., Косимов И.А., Хайруллина А.Х. Изучение эффективности применения Saccharomyces boulardii в комплексном лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией и нарушениями микробного пейзажа кишечника // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции, Материалы Международной научно-практической конференции. 10-11 июня 2019, Издательство: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», С.38-41.

16. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. Особенности нарушений микробного пейзажа кишечника у детей, живущих с ВИЧ // Мэдицина: теория и практика, РФ, Санкт-Петербург, Том: 4 Номер: S Год: 2019, стр.31.

17. Абдуллаева У.У., Саидходжаева С.Н., Нурходжаев С.Н. Поражение нервной системы при ВИЧ инфекции // Медицина: теория и практика, РФ, Санкт-Петербург, Том: 4 Номер: S Год: 2019, стр. 488.

18. Абдуллаева У.У., Туракулова М.Р. Особенности распространения и профилактика ВИЧ-инфекции // Перспективы развития науки, образования и технологий в XXI веке, Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. Под общей редакцией А.В. Туголукова. 2020 с.192-196.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**1715**

Босишга рухсат этилди: 26.03.2024 йил
Бичими 60x84 $^{1}/_{16}$. «Times New Roman»
гарнитурасида рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 037

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.**
**Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**